

Лекарственное поражение печени при лечении онкогематологических заболеваний

И. А. Курмуков

Treatment of hematooncology patients and drug-induced liver injure

I. A. Kurmukov

SUMMARY

Liver has a key role in the metabolism (ie, inactivation or activation) of many commonly used anticancer and supportive drugs. On the other hand, many of this drugs can induced liver injury (drug-induced liver injury, DILI). The clinical presentation of DILI covers a wide spectrum, from asymptomatic liver test abnormalities to symptomatic acute liver disease, prolonged jaundice and disability, or overt acute or subacute liver failure. The use of serum liver biochemical testing to predict liver function, and potential causes of biochemical abnormalities, is useful. In most cases of DILI, there is no effective treatment other than stopping the drug and providing general supportive care.

Keywords

oncology, hematology, liver function, hepatotoxicity, drug-induced liver injury.

N. N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow

Контакты: I_a_kurmukov@list.ru

Принято в печать: 4 марта 2010 г.

РЕФЕРАТ

Печень играет ключевую роль в метаболизме и инактивации большинства как противоопухолевых лекарств, так и препаратов сопроводительной терапии. С другой стороны, практически все эти лекарственные средства могут вызывать лекарственное повреждение печени. Спектр клинических проявлений лекарственных поражений печени широк — от бессимптомных кратковременных изменений биохимических печеночных тестов до длительной желтухи или даже тяжелой печеночной недостаточности. Биохимические тесты позволяют не только оценить тяжесть, но и во многих случаях определить причину повреждения печени. В большинстве случаев лекарственного повреждения печени специфического лечения не существует; требуется отмена препарата и проведение симптоматической терапии.

Ключевые слова

онкогематология, функции печени, лекарственная гепатотоксичность.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственная токсичность — важный фактор, лимитирующий проведение противоопухолевого лечения при гемобластозах. Тяжелое лекарственное поражение печени, связанное с противоопухолевой и сопроводительной терапией, может серьезно ухудшить состояние пациента и значительно осложнить проведение последующего лечения. Несмотря на то что лекарственные поражения печени — далеко не самая частая причина поражения печени, лекарственной этиологии острых повреждений печени в развитых странах придается довольно большое значение [1, 2]. Это обусловлено, во-первых, высоким удельным весом лекарственной гепатотоксичности в структуре острой печеночной недостаточности (так, например, в США лекарственная гепатотоксичность является причиной более 50 % всех случаев развития острой печеночной недостаточности); во-вторых, серьезными этическими проблемами и финансовыми потерями от этого осложнения лекарственного лечения как для здравоохранения в це-

лом, так и для конкретных медицинских работников и учреждений в частности; в-третьих, малоутешительными результатами лечения тяжелой лекарственной печеночной токсичности, поскольку около 20 % (а при острой печеночной недостаточности — до 75 %) пациентов погибают, несмотря на активное использование временного аппаратного замещения и трансплантации печени.

Лекарственное поражение печени составляет всего лишь около 9,5 % всех лекарственных реакций [3]. Связано это с тем, что препараты с выраженной гепатотоксичностью беспощадно «отбраковываются» еще на этапе доклинических исследований, а выявление гепатотоксичности терапевтических доз в период клинических исследований и последующего применения служит поводом либо для отзыва регистрации, либо для существенного ограничения использования такого лекарственного средства. В США тяжелая гепатотоксичность, выявленная при клиническом применении («постмаркетинговое применение»), — самая частая причина запрета дальней-

шего использования лекарства [4]. Интересно, что тяжелая гепатотоксичность, связанная с приемом нового лекарственного средства, часто обнаруживается уже после начала его широкого клинического применения. Причин тому несколько.

Прежде всего, существенную роль играют правила регистрации и клинических испытаний (в частности, количество пациентов, включенных в клиническое исследование) новых лекарственных средств. Дело в том, что к приостановке испытания нового препарата может привести, например, выявление во время клинического исследования у одного из пациентов значительного повышения активности aminотрансфераз (в 8 раз выше верхней границы нормы (ВГН) и более) и уровня билирубина; менее значимые и, тем более, транзиторные повышения активности aminотрансфераз, как правило, поводом для прекращения клинических испытаний не становятся. Принимая во внимание то, что для достоверного выявления побочного явления исследуемая группа пациентов должна примерно втрое превышать среднюю частоту этого явления в популяции, для выявления тяжелой лекарственной печеночной недостаточности с частотой развития 1:1000 (0,1 %) в клинические испытания необходимо включать не менее 3000 пациентов, а при частоте 1:10 000 (0,01 %) — 30 000 пациентов. Мощность исследований (т. е. количество пациентов, включенных в клинические исследования II–III фазы) большинства противоопухолевых (и не только противоопухолевых) препаратов недостаточна для выявления относительно редких осложнений. Вместе с тем известно, что каждый десятый случай желтухи, вызванный приемом лекарственных средств, заканчивается развитием острой печеночной недостаточности [5], а следовательно, **любой** препарат, в процессе клинического испытания которого наблюдалась даже транзиторная билирубинемия или повышение aminотрансфераз, может привести к развитию у пациента острой печеночной недостаточности, это лишь вопрос увеличения числа пациентов, получающих данное лекарство.

Следующим важным обстоятельством является то, что после успешного завершения клинических испытаний эффективный лекарственный препарат начинает использоваться в клинической практике. При этом группа пациентов, получающих новое лекарственное средство, значительно расширяется; отбор пациентов (например, по критериям сопутствующей патологии) и контроль их состояния в процессе лечения становятся менее жесткими, чем при клинических испытаниях; становится более вариабельным режим дозирования лекарства; увеличивается продолжительность лечения (и, как следствие, экспозиция лекарства); исчезает жесткий контроль одновременного приема других препаратов (что может существенно изменить метаболизм лекарства) и т. д., и т. п.

Условия реального клинического применения способствуют увеличению частоты лекарственной гепатотоксичности. Насколько? Во многих странах органы, ведающие регистрацией лекарственных препаратов, принимают отчеты врачей о развитии побочных реакций и лекарственной токсичности. Однако специально проведенные исследования эффективности и полноты получаемой таким образом информации показали, что в США, например, сообщается не более чем об 1 из 10 случаев тяжелых гепатотоксических реакций, возникающих при использовании лекарственных препаратов [6], а во Франции — примерно об 1 из 20 случаев [7]. Таким образом, из-за отсутствия эффективного механизма учета побочного действия лекарственных средств реальная частота лекарственной печеночной токсичности остается неизвестной. А значит, и указание в инструкции к лекар-

ственному препарату на редкость (или даже «чрезвычайную редкость») развития тяжелой гепатотоксичности должно не столько успокаивать, сколько настораживать врача.

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Печень — центральный орган поддержания метаболического гомеостаза. Наряду с участием в промежуточном обмене аминокислот, углеводов, жиров и холестерина, метаболизме билирубина и желчных кислот, синтезе и распаде белков и гликопротеидов, печень является важнейшим органом, регулирующим метаболизм подавляющего большинства лекарственных веществ. Благодаря значительному функциональному резерву даже уменьшение массы действующих гепатоцитов на 40–50 % может не проявляться сколько-нибудь заметным изменением биохимических печеночных тестов, являющихся ключевыми в определении острого повреждения печени. Однако нарушение некоторых функций печени, не сопровождающееся изменением структуры печени на клеточном уровне, а следовательно, и стандартно определяемых биохимических показателей и не подпадающее под определение гепатотоксичности, может приводить к существенным и нежелательным изменениям фармакокинетики, иногда и фармакодинамики применяемых лекарств, а также профиля их токсичности. Такое влияние на печень оказывают некоторые лекарственные средства и продукты питания. Нарушение нормального метаболизма лекарственных веществ в печени чаще всего бывает связано с индукцией, ингибированием или недостаточностью конкретных ферментных систем, ответственных за превращение того или иного препарата. При таком варианте нарушения метаболизма конкретного ксенобиотика предсказательная ценность биохимических печеночных тестов (к которым традиционно относят уровень билирубина, активность щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), лактатдегидрогеназы, аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ)) не очень высока.

В печени биотрансформация лекарственных препаратов протекает, как правило, в две фазы. Первая фаза метаболизма ксенобиотиков включает реакции гидролиза, восстановления и окисления субстрата, которые увеличивают гидрофильность исходного соединения. Среди ферментов I-й фазы биотрансформации ведущее место занимает система цитохрома P450 (CYP), проявляющая каталитическую активность в отношении огромного числа ксенобиотиков; значительно меньшую роль играют микросомные каталазы. Наибольшее количество цитохрома P450 локализуется в микросомах эндоплазматического ретикула гепатоцитов. Цитохром P450 появился в процессе эволюции у примитивных организмов, использующих кислород в клеточном дыхании. Первоначально роль P450 заключалась в конверсии инертных углеводов окружающей среды до продуктов, используемых с энергетической и пластической целью, а также в элиминации гидроперекисей. В результате процессов дупликации, конверсии, мутации генов образовалось множество изоформ цитохрома P450, осуществляющих окислительный, восстановительный метаболизм стероидов, жирных кислот, ретиноидов, желчных кислот, биогенных аминов, лейкотриенов и многих экзогенных соединений. Цитохромы P450 млекопитающих представляют собой структурно и функционально различные изоферменты. Они кодируются суперсемейством генов.

Четверть века назад была разработана применяемая в настоящее время классификация CYP, основанная на дивергентной эволюции и гомологии нуклеотид-аминокислотных последовательностей генов, кодирующих соответствующие

ферменты. Суперсемейство было разделено на семейства, подсемейства и индивидуальные гены. Цитохромы P450, имеющие более 40 % гомологии аминокислотных последовательностей, объединяют в одно семейство, а имеющие более 60 % гомологии — в одно подсемейство. У млекопитающих описано 12 семейств генов P450, в т. ч. 3 семейства — у высших приматов. Классификация вовсе не учитывает каталитическую активность цитохромов, и субстратная специфичность членов различных подсемейств нередко перекрывается. Цитохромы P450 подразделяют на конститутивные и индуцибельные. Конститутивные изоформы P450 постоянно продуцируются клеткой, независимо от внешних условий. Экспрессия индуцибельных ферментов контролируется химическими соединениями (специфическая индукция ферментов).

Метаболизм лекарств у человека осуществляют преимущественно CYP семейства 1, 2 и 3, причем более 50 % всех применяемых в настоящее время препаратов метаболизируются цитохромом P4503A4. Промежуточные метаболиты некоторых лекарственных препаратов (например, актуальных в онкогематологии метотрексата, 6-меркаптопурина или применяемого в сопроводительной терапии парацетамола), образующиеся в реакциях биотрансформации 1-й фазы, гепатотоксичны. В случае индукции соответствующего цитохрома P450 (например, CYP2E1 для парацетамола) применение таких лекарств может сопровождаться увеличением частоты и выраженности лекарственной токсичности. В многочисленных исследованиях последних 20 лет установлен значительный генетический полиморфизм CYP, который приводит к индивидуальной варибельности активности некоторых изоформ цитохрома P450 и, как следствие, клинически непредсказуемым изменениям действия применяемых лекарственных средств. Так, например, с генетическим полиморфизмом и низкой активностью цитохрома P450 2C19 связаны случаи серьезных геморрагических осложнений при назначении даже небольших доз варфарина.

В реакциях 2-й фазы биотрансформации в цитозоле и митохондриях гепатоцитов при участии специфических трансфераз происходит конъюгация ксенобиотиков и их метаболитов с глутатионом, сульфатом или глюкуронидом с формированием нетоксичных гидрофильных соединений, которые затем выводятся из печени в кровь или желчь. Лекарственные средства, метаболизирующиеся в печени, обычно последовательно проходят 1-ю и 2-ю фазы биотрансформации, но в отдельных случаях (в т. ч. при тяжелом исходном поражении печени) сразу подвергаются конъюгации (т. е. вступают в реакции 2-й фазы).

ВЫЯВЛЕНИЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Применяемые в настоящее время в клинической онкологии критерии поражения печени приведены в соответствие с критериями ВОЗ и подразумевают определение ряда биохимических показателей и оценку неврологического статуса (табл. 1). Значимость выявления изменений отдельных показателей для оценки поражения именно печени неодинакова, что связано как с возможной «внепеченочной» причиной изменения соответствующего теста (табл. 2 и 3), так и с особенностями динамики отдельных показателей, характерными для поражения печени различной этиологии. В последнем случае, например, максимальный уровень подъема аминотрансфераз может быть не замечен из-за нерегулярности их определения. К тому же даже очень выраженные кратковременные изменения отдельных тестов сами по себе могут не иметь существенных последствий для пациента: прогноз определяется скорее этиологией поражения, своевременностью применения адекватных лечебных мероприятий и функциональным резервом печени.

Структурное повреждение гепатоцитов неизбежно приводит к транслокации внутриклеточных ферментов и увеличению в крови активности АСТ и АЛТ. В гепатоцитах АЛТ локализована исключительно в цитоплазме, тогда как АСТ присутствует преимущественно (около 80 % общей активности) в митохондриях. В клетках аминотрансферазы обеспечивают замену α -аминогруппы аспартата и аланина кетогруппой (с образованием соответственно оксалаата и пирувата) и дальнейшее включение их в цикл лимонной кислоты. Кроме гепатоцитов значительные количества АСТ находятся в кардиомиоцитах, скелетной мускулатуре, эритроцитах, тканях головного мозга и почек, тогда как АЛТ кроме печени обнаруживается в небольших количествах только в поперечнополосатой мускулатуре и почках. Поэтому увеличение уровня АЛТ в крови более специфично для поражения гепатоцитов. Однако, поскольку кофактором реакции переаминирования выступает пиридоксин, а при его дефиците активность АЛТ снижается в большей степени, чем активность АСТ, у пациентов с сопутствующим авитаминозом В₆ (что может быть связано с кахексией или хроническим алкоголизмом) при гепатоцеллюлярном поражении отмечается преимущественный подъем АСТ [8]. Кроме того, митохондрий больше и концентрация АСТ относительно выше в гепатоцитах 3-й зоны печеночного ацинуса, поэтому повреждение клеток этой зоны (характерное для ишемического повреждения печени или действия токсичных метаболитов ксенобиотиков, образовавшихся в реакциях биотрансформации 1-й фазы) также приводит к преимущественному росту АСТ.

Критерии диагностики повреждения печени лекарственной этиологии

Согласно определению, предложенному в 1989 г. Советом международных медицинских научных организаций (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) и опубликованному в 1990 г. (цит. по [10]), термин «повреждение печени» должен использоваться в случаях двукратного превышения ВГН АЛТ или прямого (конъюгированного) билирубина либо сочетанного повышения уровня АСТ, ЩФ и общего билирубина, если величина хотя бы одного из этих трех тестов не менее чем в 2 раза превышает ВГН. Эксперты CIOMS использовали простые, доступные в клинической практике показатели биохимических тестов, рутинно определяемых в большинстве биохимических лабораторий мира. Сами по себе критерии диагностики лекарственного повреждения печени не подразумевают ни морфологического, ни специального инструментального исследования. Повреждение печени может быть отнесено к печеночноклеточному (в отечественной традиции в качестве эквивалентного часто используется термин «печеночный цитолиз»), если отмечено изолированное повышение АЛТ $> 2 \times$ ВГН либо повышение АЛТ $> 2 \times$ ВГН сочетается с повышением ЩФ, но при этом соотношение АЛТ/ЩФ составляет не менее 5 (при вычислении соотношения АЛТ и ЩФ учитываются не абсолютные значения активности ферментов, а их относительные к ВГН величины). Повреждение печени относят к холестатическому, если отмечается изолированное увеличение ЩФ $> 2 \times$ ВГН либо АЛТ/ЩФ ≤ 2 . Наконец, повреждение печени называют смешанным, если повышена как АЛТ (АЛТ $> 2 \times$ ВГН), так и ЩФ, причем соотношение АЛТ/ЩФ $> 2 < 5$ [10]. Повреждение печени называют острым, если изменения печеночных тестов, соответствующие критериям повреждения печени, проходят менее чем за 3 мес., а хроническим (не путать с хроническим заболеванием печени, диагностика которого требует морфологической верификации) — при более длительных изменениях печеночных тестов. Изолированное повышение активности АСТ,

Таблица 1. Критерии тяжести поражения печени Национального института рака США (NCI)

Показатель	Степень гепатотоксичности				
	0 (отсутствует)	I (легкая)	II (среднетяжелая)	III (тяжелая)	IV (угрожающая жизни)
АСТ	До ВГН	До 2,5 × ВГН	2,5–5 × ВГН	5–20 × ВГН	> 20 × ВГН
АЛТ	До ВГН	До 2,5 × ВГН	2,5–5 × ВГН	5–20 × ВГН	> 20 × ВГН
ЩФ	До ВГН	До 2,5 × ВГН	2,5–5 × ВГН	5–20 × ВГН	> 20 × ВГН
Билирубин	До ВГН	До 1,5 × ВГН	1,5–3 × ВГН	3–10 × ВГН	> 10 × ВГН
ГГТ	До ВГН	До 2,5 × ВГН	2,5–5 × ВГН	5–20 × ВГН	> 20 × ВГН
Увеличение печени*	Не увеличена	—	—	Увеличена	—
Альбумин	В пределах нормы	Снижен до 30 г/л	20–30 г/л	< 20 г/л	—
Печеночная энцефалопатия	Нет	—	—	Появление тремора (астериксис)	Выраженная энцефалопатия или печеночная кома

* Размер печени в качестве критерия токсичности используется только при доказанном веноокклюзионном поражении печени.

Таблица 2. Характеристика некоторых биохимических тестов, используемых для выявления поражения печени

Маркер	Диагностическое значение маркеров	Присутствие в других органах и тканях	Выполняемая функция
АСТ	Целостность гепатоцитов	Сердце, мышцы, почки, мозг	Катаболизм аминокислот, обеспечивают включение их в цикл трикарбоновых кислот
АЛТ		Незначительные количества	
ЩФ	Холестаз	Кости, кишечник, плацента	Конечный продукт метаболизма гема
Билирубин		Прямой билирубин синтезируется в печени	
Альбумин	Синтетическая функция	Синтезируется только в печени	Транспортная, поддержание коллоидно-осмотического давления плазмы
Протромбиновое время		В печени синтезируется несколько факторов свертывания крови	

Таблица 3. Некоторые возможные причины изменения биохимических печеночных тестов (по [9], с дополнениями)

Изменение биохимического параметра крови	Возможная причина
Увеличение активности ЩФ	Заболевание или повреждение костей
	Гиперпаратиреоз
	Беременность (III триместр)
	Цирроз печени (особенно характерно для первичного билиарного цирроза)
Увеличение активности ГГТ	Алкоголизм
	Прием некоторых препаратов-индукторов (например, барбитуратов, фенитоина)
	Перегрузка железом
	Ожирение (жировая дистрофия печени)
Одновременное увеличение активности ЩФ и ГГТ	Сахарный диабет
	Острый инфаркт миокарда
	Обструкция желчных путей
Увеличение активности АСТ	Холецистит
	Лекарственное поражение печени
	Повреждение поперечнополосатой мускулатуры
Одновременное увеличение активности АСТ и АЛТ	Гемолиз
	Алкоголизм (при алкогольном гепатите коэффициент де Ритиса, т. е. АСТ/АЛТ обычно превышает 2)
	Любое хроническое заболевание печени
Увеличение концентрации билирубина	Любой гепатит (в т. ч. лекарственный)
	Неалкогольный жировой гепатоз
	Ишемическое или гипоксическое повреждение печени
Уменьшение концентрации альбумина	Надпеченочная желтуха (неконъюгированный билирубин): гемолиз, наследственный дефицит глюкуронилтрансферазы (синдромы Жильбера, Криглера—Найяра)
	Собственно печеночная желтуха (конъюгированный билирубин): внутриспеченочная обструкция желчных путей; лекарственное поражение (например, митомицином, триметопримом)
Увеличение протромбинового времени и международного нормализованного отношения	Подпеченочная желтуха (конъюгированный билирубин): обструкция желчных путей
	Уменьшение синтеза: недостаточное питание; любые болезни печени (более характерно для хронических заболеваний); синдром хронического воспаления
Увеличение протромбинового времени и международного нормализованного отношения	Увеличение потерь: нефротический синдром; ожоги; энтеропатия; кровотечение
	Перераспределение (из сосудистого русла): асцит; полисерозит; переливание коллоидных плазмозаменителей; острые воспалительные заболевания (так называемый негативный белок острой фазы)
	Дефицит витамина К
Увеличение протромбинового времени и международного нормализованного отношения	Прием варфарина
	Коагулопатия (в т. ч. диссеминированное внутрисосудистое свертывание)
Увеличение протромбинового времени и международного нормализованного отношения	Любое заболевание печени

ЩФ или уровня общего билирубина даже более чем вдвое от ВГН либо сочетанное повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ или уровня общего билирубина, при котором уровень АЛТ $\leq 2 \times$ ВГН, определяют термином «изменение уровня печеночных тестов».

Эксперты CIOMS посчитали необходимым особо подчеркнуть важность точного определения терминов и соответствие терминологии фактически происходящим изменениям. Неточность, некорректность в определении наличия или отсутствия лекарственной реакции, степени ее серьезности (причем как в сторону преуменьшения, так и в сторону преувеличения ее выраженности и последствий) могут привести врача к необоснованным действиям (например, отказ от эффективного и фактически не вызывающего повреждение печени лекарственного средства либо, напротив, продолжение применения препарата, вызывающего явную и тяжелую патологическую реакцию), ухудшающим положение пациента. Интересно, что за 20 лет, прошедшие со времени появления критериев CIOMS, ни использованные экспертами определения терминов, ни сами критерии в целом не пересматривались, а значимость их и точность прошли проверку и временем, и большим количеством проведенных за это время исследований.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При появлении биохимических критериев повреждения печени следует выполнить ряд дополнительных исследований, которые позволят установить (или отвергнуть) нелекарственный генез поражения печени. Для онкогематологических пациентов актуальными могут быть определение IgM анти-НВс (острый гепатит В), IgM анти-НАВ (острый гепатит А), антитела к HCV, тесты на цитомегаловирусную инфекцию или вирус Эпштейна—Барр. Необходимо УЗИ печени и желчных путей. Следует внимательно относиться и к возможному злоупотреблению пациентом алкоголем (для диагностики алкогольного характера повреждения печени полезным может быть определение коэффициента де Ритиса; см. табл. 3), и к применению нетрадиционных «лекарственных препаратов». К выраженному повреждению гепатоцитов, сопровождающемуся чрезвычайно высокой активностью аминотрансфераз крови, может приводить и перенесенный в недавнем прошлом гемодинамический шок.

Гепатоцеллюлярный (печеночноклеточный, цитолитический) вариант лекарственного повреждения печени (по [10])

Гепатоцеллюлярный вариант лекарственного повреждения печени проявляется, как правило, в течение первых 3 мес. от начала применения лекарственного средства; появление признаков повреждения печени более чем через 2 нед. после прекращения приема лекарства нехарактерно. Если препарат, ранее вызвавший острое повреждение печени, по какой-то причине назначен повторно, развитие острого повреждения печени следует ожидать в течение первых 2 нед. от начала его применения.

Лекарственное средство можно считать причиной острого печеночноклеточного варианта повреждения печени, если уже через 8 дней после его отмены отмечается уменьшение активности АЛТ более чем на 50 % от разности максимально зафиксированного уровня АЛТ и $1 \times$ ВГН и в течение по крайней мере последующего месяца уровень АЛТ не повышается. Довольно высока вероятность лекарственной этиологии повреждения печени и в случае, если такое снижение активности АЛТ происходит в течение хотя бы месяца после его отмены. Иная динамика АЛТ после отмены лекарственного средства свидетельствует против его роли в этиологии повреждения

печени. Как это ни парадоксально на первый взгляд, но в случае продолжения использования препарата никакая динамика АЛТ не может быть основанием для выводов о наличии или отсутствии связи медикамента и лекарственного повреждения печени. В некоторых клинических ситуациях пациенту, получавшему несколько различных препаратов, отмененных в связи с эпизодом острого повреждения печени, необходимо повторное назначение некоторых из этих лекарств. Если при повторном назначении какого-либо лекарственного средства наблюдается более чем двукратное увеличение АЛТ (при этом АЛТ $> 1 \times$ ВГН, но может и не превышать $2 \times$ ВГН), именно этот медикамент с высокой степенью вероятности и был причиной острого повреждения печени.

Холестатический и смешанный варианты лекарственного повреждения печени (по [10])

Холестатический и смешанный варианты лекарственного повреждения печени возникают, как правило, в срок от 5 до 90 дней после начала регулярного или периодического применения лекарственного средства; возможно (хоть и менее вероятно) развитие такого повреждения печени как с первых суток назначения, так и в течение 1 мес. после полной отмены препарата.

Лекарственное средство можно считать причиной холестатического или смешанного варианта повреждения печени, если в течение 6 мес. после его отмены отмечается уменьшение активности ЩФ или уровня общего билирубина более чем на 50 % от разности максимально зафиксированного уровня ЩФ/общего билирубина и $1 \times$ ВГН. Лекарственный препарат, вероятно, был причиной повреждения печени, если в течение 6 мес. после его отмены уровень ЩФ или общего билирубина снизился менее чем на 50 % от разности максимально зафиксированного уровня ЩФ/общего билирубина и $1 \times$ ВГН. При иной динамике ЩФ и билирубина после отмены лекарственного препарата причинная связь применения лекарства и повреждения печени сомнительна.

При повторном применении лекарственного средства (после перенесенного повреждения печени лекарственного генеза) двукратное повышение ЩФ с высокой вероятностью указывает на то, что именно этот препарат был причиной повреждения печени.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И МОРФОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ

Подробное изложение современных представлений о патофизиологии лекарственных поражений печени дано в работах W. Lee [2, 11] и N. Kaplowitz [12]. Эти представления основаны на соотношении результатов морфологических, биохимических и экспериментальных исследований, позволивших с высокой степенью вероятности определить молекулярные изменения, характерные для различных типов гепатотоксических реакций. Морфологическое многообразие поражений печени реализуется вследствие шести возможных молекулярных механизмов и их сочетаний.

1. Нарушение клеточного кальциевого гомеостаза, увеличение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , приводящее к разрыву клеточной стенки и лизису клетки.
2. Повреждение внутрипеченочных желчных протоков.
3. Образование токсичных метаболитов в реакциях I-й фазы (опосредовано цитохромами P450).
4. Индукция аутоиммунного повреждения с развитием различных форм воспалительных реакций (эозинофильная инфильтрация, формирование гранулем и т. д.).
5. Индукция апоптоза.
6. Повреждение митохондрий.

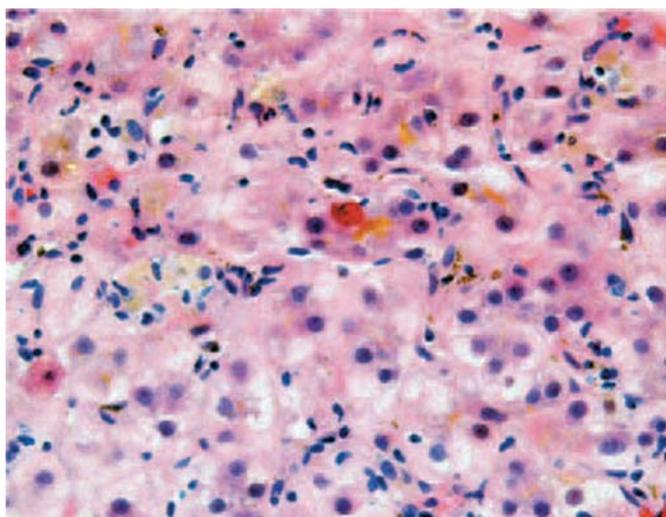


Рис. 1. Острый лекарственный гепатит с выраженной воспалительной инфильтрацией и некрозом отдельных гепатоцитов (в центре), характерный для прямого токсического действия высоких доз парацетамола, 6-меркаптопурина, метотрексата. Окраска гематоксилином и эозином. При лабораторном исследовании типично значительное повышение активности aminотрансфераз

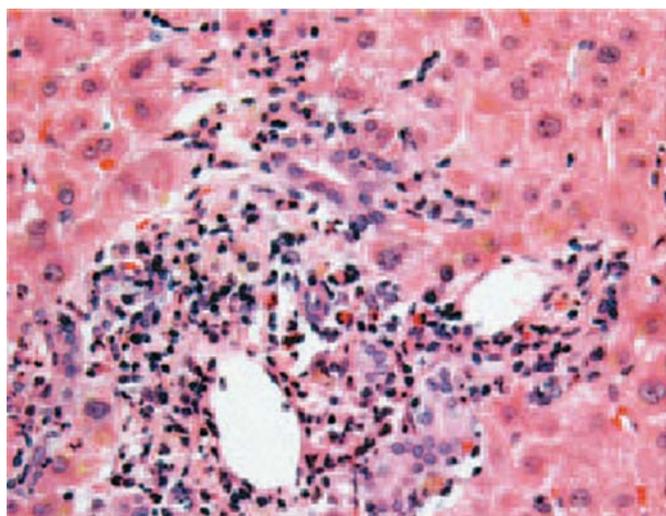


Рис. 2. Эозинофильный инфильтрат в области печеночной триады при аллергическом гепатите. Окраска гематоксилином и эозином. При лабораторном исследовании обычно выявляется значительное повышение активности aminотрансфераз и умеренно выраженный холестаза

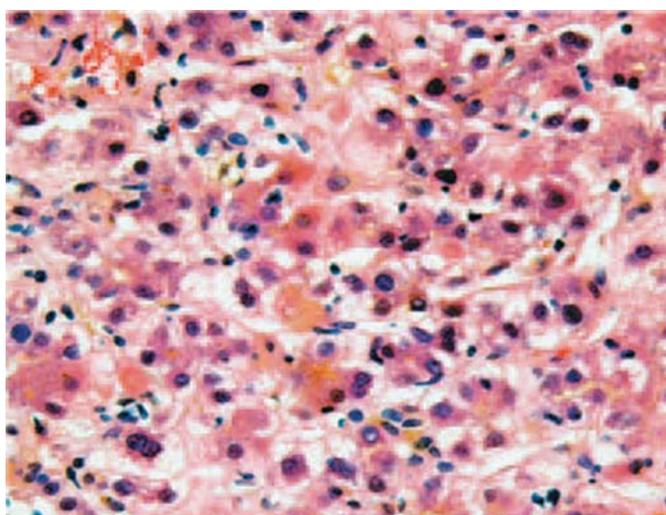


Рис. 3. Внутрипеченочный холестаза. Окраска гематоксилином и эозином. При лабораторном исследовании характерно довольно стойкое, умеренно или значительно выраженное повышение активности ЩФ, ГГТ и уровня прямого билирубина

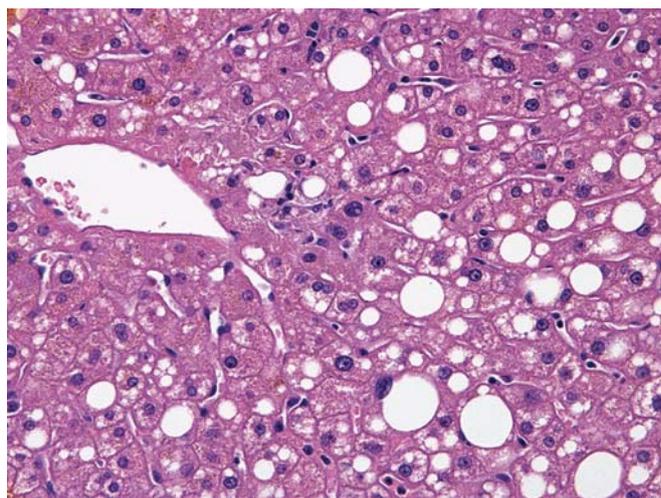


Рис. 4. Неалкогольный жировой гепатоз (макро- и микровезикулы). Окраска гематоксилином и эозином. При лабораторном исследовании типично умеренное (до $10 \times$ ВГН) повышение активности aminотрансфераз

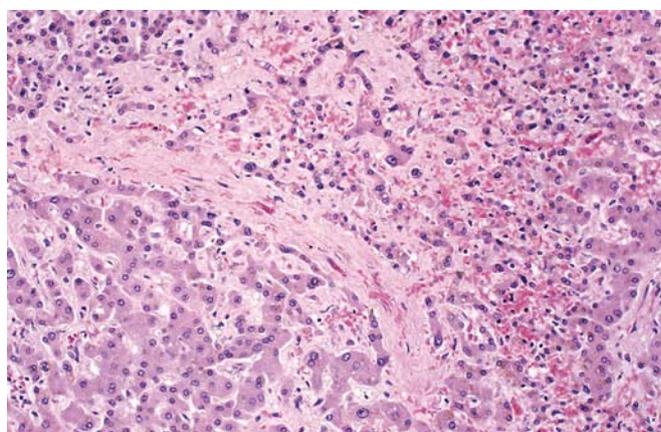


Рис. 5. Веноокклюзионное поражение печени после высокодозной химиотерапии. Атрофия паренхимы. В центре — фибрированная и облитерированная вена. Окраска гематоксилином и эозином

Из 12 различных морфологических типов лекарственного повреждения печени, описываемых W. Lee, для клинической практики онкогематолога наиболее существенными могут быть прямая (или непосредственная) гепатотоксичность высоких доз парацетамола, 6-меркаптопурина или метотрексата (рис. 1) и несколько вариантов реакций идиосинкразии, которые возможны (хотя бы в качестве редкого или крайне редкого события, т. е. с частотой 1:1000–1:10 000) при использовании практически любого лекарственного средства. Это, например, аллергический гепатит, возникновение которого чаще бывает связано с применением β -лактамов, амоксицилина/клавуланата, аллопуринола, иринотекана (рис. 2); внутрипеченочный холестаза (триметоприм/сульфаметоксазол, эритромицин, каптоприл) (рис. 3); фиброз печени (метотрексат); жировой гепатоз (глюкокортикостероиды, амиодарон, метотрексат) (рис. 4); веноокклюзионный синдром (высокодозная химиотерапия циклофосфаном, BCNU) (рис. 5).

Один и тот же препарат у разных пациентов или при сопутствующем воздействии различных дополнительных факторов может вызывать повреждение печени вследствие преимущественной реализации различных механизмов поражения; один и тот же препарат может вызывать и различные типы, и различные клинико-морфологические варианты лекарственного поражения печени.

Ряд факторов не только увеличивает риск лекарственного повреждения печени при проведении противоопухолевой

терапии, но и способствует преимущественной реализации того или иного механизма молекулярного повреждения клеток печени [13–18].

1. Исходное состояние печени, связанное с сопутствующим заболеванием печени:
 - степень (исходной) печеночноклеточной недостаточности;
 - снижение печеночного кровотока (регистрируемое при фиброзе печени любой этиологии);
 - снижение синтеза альбумина (гипоальбуминемия приводит к заметному увеличению свободной фракции многих лекарственных средств и, как следствие, увеличению их токсичности).
2. Возраст и пол:
 - в пожилом возрасте снижается клиренс лекарственных средств, подвергающихся биотрансформации в 1-й фазе (что связано как с фиброзом печени, так и со снижением активности P450);
 - у женщин лекарственная гепатотоксичность регистрируется значимо чаще (причины неизвестны).
3. Генетический полиморфизм ферментативной активности:
 - ферментов 1-й фазы биотрансформации (что показано, в частности, для CYP1A2, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1);
 - ферментов 2-й фазы биотрансформации (что приводит, например, к дефициту глутатионсинтетазы, глутатион-S-трансферазы или нарушению сульфатации, а следовательно, уменьшению скорости инактивации токсичных ксенобиотиков или их метаболитов).

Нарушения процессов биотрансформации лекарств, связанные с общим состоянием пациента (в частности, с синдромами хронического или острого воспаления), питательным статусом (кахексия, ожирение), диетой (индукцию цитохромов P450 вызывают, например, алкоголь или травяные чаи со зверобоем; напротив, ингибирует несколько подсемейств этих ферментов грейпфрутовый сок), курением (индукция аминотрансфераз), лекарственной терапией сопутствующих заболеваний.

Читатель, заинтересованный в более подробной информации о развитии повреждения печени вследствие применения конкретных противоопухолевых препаратов и их комбинаций, может обратиться к работам [19, 20], представленным в свободном доступе на сайтах журналов «Oncologist» и «Lancet Oncology».

ЛЕЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

Во всех случаях острых лекарственных поражений печени наиболее эффективным лечебным мероприятием является отмена препарата, вызвавшего повреждение печени. В подавляющем большинстве случаев этого достаточно для регресса биохимических и морфологических изменений в течение последующих 2–8 нед. при печеночноклеточном поражении или в срок до 6 мес. при холестатическом варианте лекарственного поражения печени. Несмотря на значительное число исследований, в настоящее время не предложено сколько-нибудь эффективной медикаментозной терапии лекарственных гепатопатий. Единственным исключением является N-ацетилцистеин (Флуимуцил), получивший широкое клиническое применение в качестве специфического антидота гепатотоксического действия парацетамола (Ацетаминофен). N-ацетилцистеин приводит к увеличению запасов глутатиона в печени, что увеличивает скорость реакции 2-й фазы биотрансформации лекарств

в печени и инактивации токсичных ксенобиотиков и метаболитов (образующихся в печени в реакциях 1-й фазы). Некоторое улучшение выживаемости было показано и при раннем начале внутривенного введения N-ацетилцистеина пациентам с острой печеночной недостаточностью неацетаминофеновой этиологии [21].

С симптоматической целью при тяжелом течении лекарственного гепатита возможно применение небольших доз глюкокортикостероидов (в дозах, эквивалентных 30 мг/сут преднизолона). Заслуживает внимания и применение высоких доз глюкокортикостероидов для профилактики рецидива аллергического гепатита при повторном применении ириноктана. Гепатопротекторы и антихолестатические препараты, широко пропагандируемые сегодня в средствах массовой информации и применяемые в отечественном практическом здравоохранении, при лекарственной этиологии поражения печени малоэффективны. Однако, основываясь в большей степени на теоретических представлениях и аналогии с другими (нелекарственными) вариантами заболеваний печени, при холестатических формах лекарственного поражения печени применяют урсодезоксихолевую кислоту (в дозе 10–15 мг/кг/сут в течение 4–6 нед.), а при гепатоцеллюлярном поражении — препараты эссенциальных фосфолипидов (внутривенно в дозе 500–1000 мг/сут в течение 2 нед. с последующим длительным приемом внутрь). При развитии печеночной недостаточности пациент, как правило, нуждается в наблюдении и лечении в условиях отделения интенсивной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственное поражение печени — относительно редкое и потенциально фатальное осложнение любой медикаментозной терапии. Одновременное применение нескольких лекарственных средств, что является обычной практикой лечения онкогематологических больных, увеличивает риск развития лекарственного поражения печени. Подавляющее большинство случаев лекарственного поражения печени, развивающихся в условиях стационарного лечения (что исключает прием заведомо токсичных доз препаратов), относится к реакциям идиосинкразии и на сегодняшний день непредсказуемо. В отличие от многих других вариантов заболевания печени, не существует единственного и универсального теста, который позволял бы сделать однозначное заключение о лекарственной этиологии поражения печени у конкретного пациента. Выявление внезапного и значимого отклонения печеночных функциональных тестов требует исключения других причин поражения печени. Однако даже подозрение о лекарственном генезе гепатопатии, еще до подтверждения истинной этиологии поражения печени, требует скорейшей отмены всех препаратов, не являющихся жизненно необходимыми. Благодаря значительному функциональному резерву и регенеративному потенциалу своевременная отмена лекарственного средства, ставшего причиной повреждения печени, приводит к ее самоизлечению в подавляющем большинстве случаев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lewis J.H. Drug-induced liver disease. *Med. Clin. North Am.* 2000; 84: 1275–311.
2. Lee W. Drug-induced hepatotoxicity. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 474–85.
3. Brind A.M. Drugs that damage the liver. *Medicine* 2002; 30(11): 21–3.
4. Flynn T.J., Wiesenfeld P.W., Sahu S.C. et al. Multi-endpoint Profiling of Suspect Hepatotoxicants in Cultured Hepatocytes. From the 2003 FDA Science Forum <http://www.accessdata.fda.gov/ScienceForums/forum03/B-03.htm>
5. Zimmerman H.J. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. New York: Appleton-Century-Crofts, 1978.

6. Lasser K.E., Allen P.D., Woolhandler S.J. et al. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA* 2002; 287: 2215–20.
7. Sgro C., Clinard F., Ouazir K. et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002; 36: 451–5.
8. Dufour D.R., Lott J.A., Nolte F.S. et al. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin. Chem.* 2000; 46(12): 2027–49.
9. Field K.M., Dow C., Michael M. Part I: Liver function in oncology: biochemistry and beyond. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 1092–101.
10. Navarro V.J., Senior J.R. Drug-Related Hepatotoxicity. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 731–9.
11. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders: report of an international consensus meeting. *J. Hepatol.* 1990; 11: 272–6.
12. Lee W. Drug-induced hepatotoxicity. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1118–27.
13. Kaplowitz N. Biochemical and cellular mechanisms of toxic liver injury. *Semin. Liver Dis.* 2002; 22: 137–44.
14. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практическое руководство. Пер. с англ. З.Г. Апросина, Н.А. Мухин (ред.). М: ГЭОТАР-Медиа, 2002.
15. Petrovic V., Teng S., Piquette-Miller M. Regulation of drug transporters during infection and inflammation. *Mol. Interv.* 2007; 7: 99–111.
16. Markowitz J.S., Donovan J.L., DeVane C.L. et al. Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P4503A4 enzyme. *JAMA* 2003; 290: 1500–4.
17. DeJong F.A., van der Bol J.M., Mathijssen R.H. et al. Cigarette smoking during irinotecan therapy: effects on pharmacokinetics and neutropenia. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2007; 25(Suppl.): abstract 2506.
18. Hamilton M., Wolf J.L., Rusk J. et al. Effects of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 2166–71.
19. Phillips K.A., Veenstra D.L., Oren E. et al. Potential Role of Pharmacogenomics in Reducing Adverse Drug Reactions: A Systematic Review. *JAMA* 2001; 286(18): 2270–9.
20. King P.D., Perry M.C. Hepatotoxicity of Chemotherapy. *Oncologist* 2001; 6: 162–76.
21. Field K.M., Michael M. Part II: Liver function in oncology: towards safer chemotherapy use. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 1181–90.
22. Lee W.M., Hynan L.S., Rossaro L. et al. Intravenous N-Acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009; 137(3): 856–64.

