

Лекарственные средства и печень

Л. Е. ЗИГАНШИНА, А. В. КОСТЕРИНА, В. С. НУЖИНА. Кафедра клинической фармакологии КГМА и кафедра госпитальной терапии КГМУ (под редакцией И. Г. Салихова, д.м.н., проф., зав. кафедрой).

Печень — основной орган, в котором лекарственные средства превращаются в метаболиты, одни из которых биологически не активны, другие проявляют биологическую активность, а третьи токсичны для организма.

Лекарственные средства (ЛС) относятся к факультативным гепатотоксинам. Проверка на гепатотоксичность — важный аспект в изучении новых препаратов. По статистическим данным, у 7% людей, получающих лекарственные средства, развиваются медикаментозные поражения печени. Около 2% случаев желтух у госпитализированных больных вызваны лекарствами. Около 1/4 случаев фульминантной печеночной недостаточности в США, полагают, зависят от лекарств.

Некоторые лекарства действуют как индукторы ферментов, ответственных за метаболизм ксенобиотиков, и одновременно являются и субстратами ферментов, которые они активируют. То есть эти препараты могут стимулировать свой собственный печеночный клиренс и таким образом изменять силу и продолжительность своего фармакологического эффекта. Так, например, толерантность к барбитуратам, мепробамату, хлорпромазину и диазепаму обусловлена их способностью стимулировать собственный метаболизм цитохромами P-450.

Печень подвергается воздействию лекарственных веществ в значительно более высокой концентрации, чем другие органы. Это особенно существенно при приеме препаратов внутрь, когда, всосавшись в желудочно-кишечном тракте, они, прежде чем попасть в общий кровоток, поступают по системе воротной вены в печень.

Основным органом биотрансформации ЛС является печень. В печени различают реакции метаболизма I и II фазы. Эти реакции важны для клинической фармакологии по следующим причинам:

1 — метаболизм ЛС является основным механизмом прекращения действия лекарства;
2 — метаболизм ЛС является механизмом активации ЛС — превращения пролекарства в активный метаболит (эналаприл, периндоприл и все ингибиторы АПФ длительного действия); или ЛС превращается в более активное соединение (кодеин — в морфин, кортизон — в гидрокортизон, метилдопа — в метилнорадреналин);

3 — метаболизм ЛС является механизмом образования токсических метаболитов — биоактивации (парацетамол). Биоактивация ответственна за химический канцерогенез;
4 — изменения метаболизма ЛС могут лежать в основе лекарственного взаимодействия, снижении терапевтической активности препаратов или повышения их токсичности.

РЕАКЦИИ I ФАЗЫ включают реакции окисления, восстановления и гидролиза. Эти реакции вводят или демаскируют функциональные группы, такие как: гидроксильная (-OH), амино (-NH), карбоксильная (-COOH) или тиоловая, (-SH). Продукты реакции I фазы обычно более и менее фармакологически активны, чем исходные соединения. Самым важным типом реакции I фазы является цитохром P-450-зависимое окисление, результатом которого является введение или демаскирование гидроксильной группы.

РЕАКЦИИ II ФАЗЫ — реакции конъюгации, в которых лекарственное вещество или его метаболит ферментативно присоединяется к молекуле-акцептору эндогенного происхождения. Эти реакции включают: конъюгацию с глюконовой и серной кислотами, глутатионом, аминокислотами, ацетилирование и метилирование. Продукты этих ре-

акций в большинстве случаев также более водорастворимы, чем исходные вещества.

Конъюгация — филогенетически более древний путь метаболизма. Ферментные системы, реализующие I и II фазы метаболизма, обычно анатомически разобщены, то есть локализируются в разных субклеточных органеллах, например, ацетилирование происходит в цитозольном пространстве и в митохондриях, большинство видов окисления — в микросомах.

Биотрансформация ЛС может также происходить в ЖКТ, легких, коже, почках.

Через печень проходит 20% сердечного выброса крови, поэтому:

1 — лекарственные средства могут вызывать прямое повреждающее действие на печень или иным образом воздействовать на ее функцию;

2 — заболевания печени отражаются на фармакодинамике и фармакокинетике лекарственных средств, что в большинстве случаев приводит к повышению токсичности ЛС.

90% массы гепатоцитов составляют печеночные мембраны (наружная и внутренняя, митохондриальные, эндоплазматические, лизосомальные). Им принадлежит важнейшая роль в биотрансформации различных веществ из окружающей среды, в том числе токсических и, конечно, лекарственных веществ.

Поражения печени развиваются на фоне лечения несколькими препаратами или при повторном курсе терапии и не всегда зависят от длительности приема.

Острые повреждения печени лекарственными веществами могут быть различными в зависимости от

- 1) механизма их действия и
- 2) состояния организма.

Например, одни лекарства по химическому составу могут быть антигенами, другие, являясь химически активными веществами, вступают а химическое соединение с белками организма, превращаются в полноценные антигены и, наконец, некоторые могут служить протоплазматическими ядами.

Факторы риска для лекарственных повреждений печени

1. Заболевания печени. Нарушенный метаболизм пропорционален выраженности печеночно-клеточной недостаточности и наибольший — при циррозе печени. Существует корреляция между периодом полувыведения лекарства и протромбиновым временем, уровнем сывороточного альбумина, печеночной энцефалопатией и асцитом. При печеночном заболевании повышается чувствительность церебральных рецепторов к препаратам, особенно к седативным.

2. Возраст и пол. Лекарственные реакции печени редки у детей, за исключением случайных передозировок. У ребенка с передозировкой парацетамола намного меньше повреждение печени, чем у взрослого с эквивалентной концентрацией парацетамола в сыворотке. С возрастом печень более подвержена риску. Печеночные лекарственные гепатиты более часты у женщин.

3. Тучность или недостаточное питание. Ожирению часто сопутствует стеатоз печени. При недостаточности питания снижается содержание альбуминов в крови, глутатио-

... →

на в печени, что способствует проявлению гепатотоксичности лекарственных средств.

4. Наследственность. Генетический полиморфизм возникает в случаях мутантных аллелей, которые влияют на структуру и количество синтезируемых ферментов. Это ведет к индивидуальным особенностям биотрансформации лекарств. Экспрессия изоферментов цитохрома P-450 в печени различных людей варьирует в широких пределах. Часто имеют место случаи избыточной экспрессии одних изоформ и недостаточность — других. Так, дефицит изофермента 2D6 цитохрома P-450 (CYP 2D6), наблюдаемый у 7-8% африканцев, кавказцев и у 1-3% азиатов, является причиной высокого риска проявления у этих людей гепатотоксического действия перексидина. В противоположность этому избыточная экспрессия CYP 2D6 предрасполагает к проявлению гепатотоксичности хлорпромазина. Недостаточность систем ацетилирования, связанная с неполной экспрессией N-ацетилтрансферазы второго типа (NAT2), что наблюдается у 40% кавказцев и 20% азиатов, способствует проявлению токсического действия гидралазина и сульфонамидов. В этой ситуации преимущественным путем метаболизма этих препаратов становятся реакции окисления с образованием токсических реактивных метаболитов.

Другим генетическим фактором, предрасполагающим к повышенной гепатотоксичности лекарств, является дефицит систем детоксикации реактивных метаболитов. Так, недостаточность глутатион-синтетазной активности является фактором риска проявления токсического действия парацетамола. Недостаточность пока еще не охарактеризованных систем детоксикации реактивных метаболитов ответственна за проявления гепатотоксического действия галотана, дифенина, карбамазепина, сульфонамидов. Генетические различия системы HLA также являются риск-факторами, модулирующими гепатотоксичность лекарств. Так, HLA фенотип A11 предрасполагает к проявлению гепатотоксичности галотана и трициклических антидепрессантов; фенотип DR6 — риск-фактор гепатотоксического действия хлорпромазина и нитрофуранов. Генетическими дефектами, очевидно, объясняются идиосинкразические печеночные лекарственные реакции, когда поражается только небольшое число больных, получающих лекарство.

5. Сопутствующие заболевания, в частности, алкоголизм.

Печень и беременность

При физикальном обследовании у здоровой беременной женщины можно выявить пальмарную эритему и сосудистые звездочки. Печень не увеличена. Сывороточные биохимические тесты в последнем триместре показывают умеренное увеличение щелочной фосфатазы, холестерина, α_1 - и α_2 -глобулинов. Щелочная фосфатаза в основном плацентарного происхождения и значения γ -ГТП нормальные. Сывороточные желчные кислоты повышены.

Эти результаты, вместе взятые, указывают, что при нормальной беременности наблюдается легкий холестаза, уменьшение секреции печеночных желчных кислот и повышение литогенности желчи. Уровни билирубина и трансаминаз — в пределах нормы. Сывороточный альбумин, концентрации мочевины и мочевой кислоты уменьшены.

Игольная печеночная биопсия при нормальной беременности дает фактически нормальную гистологическую картину. Электронная микроскопия показывает небольшую гиперплазию эндоплазматического ретикула.

Хотя при беременности объем крови и сердечный кровоток увеличены, но избыток объема крови шунтируется через плаценту.

Беременные с аутоиммунным хроническим гепатитом должны быть под постоянным наблюдением, так как сообщалось о высокой смертности и о возможности (в 30%) преждевременных родов.

До и во время беременности обращается внимание на гепатопротекторное влияние здорового образа жизни — исключение передания, лекарств, алкоголя, наркотиков, работы на вредном производстве. Из лекарственных гепатопротекторов применяются эссенциале и рибоксин.

Основные группы лекарственных препаратов, оказывающих патологическое воздействие на печень

1. Противотуберкулезные препараты: ПАСК, изониазид (тубазид), этионамид, пиразинамид, рифампицин (бенемидин), стрептомицин.

2. Средства, влияющие на функции ЦНС:

2.1. Психотропные средства:

2.1.1. Нейролептики:

Аминазин (хлорпромазин), пропазин, и другие производные фенотиазина.

2.1.2. Транквилизаторы:

Мепробамат, Элениум.

2.1.3. Антидепрессанты:

Мелипрамин, амитриптилин, ипрониазид.

2.2. Препараты наркотического типа действия:

Галотан (фторотан), тексенал, этаминал-натрий.

2.3. Противосудорожные препараты:

Фенобарбитал, дифенин, карбамазепин, натрия вальпроат.

3. Сульфаниламидные препараты.

4. Антибиотики:

Эритромицин, тетрациклин, левомецетин, пенициллин (очень редко), бициллин, оксациллин и др.

5. Нестероидные противовоспалительные средства и ненаркотические анальгетики:

Ацетилсалициловая кислота, бутадиион, индометацин, парацетамол, ибупрофен и др.

6. Гормональные препараты:

Синэстрол, метилтестостерон, диэтилстильбэстрол, метандростенолон (Неробол, Дианабол), гестагены, контрацептивные средства.

7. Препараты разных фармакологических групп:

Фенилин, 6-меркаптопуридин, метотрексат, хлорпропамид, хлорохин, метилдофа (Допегит) и другие.

Лекарственные поражения печени

Предложены различные варианты классификаций поражений печени лекарственного генеза. На их основе мы предлагаем следующую группировку лекарственных поражений печени.

1. Предсказуемые, дозозависимые повреждения печени.

А. Непосредственное повреждение клеток печени (гепатоцеллюлярное повреждение).

Б. Нарушения метаболизма и экскреции билирубина.

2. Непредсказуемые, независимые от дозы препарата поражения печени.

А. Хронический активный гепатит.

Б. Холестатический (аллергический) гепатит.

В. Другие лекарственные поражения печени.

1. Предсказуемые, дозозависимые повреждения печени.

А. Непосредственное повреждение клеток печени (гепатоцеллюлярное повреждение) зависит от дозы и может проявляться при применении лекарственных средств, которые трансформируются в печени в реактивные метаболиты:

- | | |
|----------------------|------------------------|
| — парацетамол, | — изониазид, |
| — салицилаты, | — пиразинамид, |
| — тетрациклины, | — ПАСК, |
| — метотрексат, | — дифенин, |
| — азатиоприн, | — вальпроевая кислота, |
| — 6-меркаптопуридин, | — ибупрофен, |
| — препараты железа, | — пирпрофен, |

Продолжение на 24-й стр.

... 7



Центр Внедрения
ПРОТЕК
Казанский филиал

Компетентность, оперативность, надежность!

Наш адрес: г. Казань, ул. Восстания, д. 100.
Тел.: (8432) 41-55-72, 41-55-12, 41-55-42.

Представительство в г. Набережных Челнах:
тел.: (8552) 56-54-31, 34-06-89, 34-99-96.

Лекарственные средства и печень

Продолжение. Начало на 22-й стр.

- | | |
|-----------------|-----------------|
| — галотан, | — фенилбутазон, |
| — хлороформ, | — гидралазин, |
| — амитриптилин, | — метилдофа, |
| — имипрамин, | — эритромицин, |
| — хлорпромазин, | — олеандомицин, |
| — хинин, | — сульфонамиды, |
| — индометацин, | — нитрофураны. |

Клиника чаще характеризуется синдромом цитолиза и гепатомегалией. Морфологически — некроз гепатоцитов и жировая дистрофия.

Острый гепатоцеллюлярный некроз развивается как крайняя форма гепатоцеллюлярного повреждения лекарственными средствами. Реакция варьирует от транзиторных изменений результатов функциональных печеночных тестов до острого гепатита.

Показано, что многие пациенты, у которых развилось токсическое поражение печени после приема вальпроата натрия, получали индукторы микросомальных монооксигеназ (Р-450), такие как фенобарбитал, дифенин, рифампицин.

Повреждение печени под влиянием парацетамола является классическим примером дозозависимого гепатоцеллюлярного повреждения, типичного для всех препаратов парацетамола, независимо от фирмы производителя (Панадол, Эффералган, Ацетаминофен, Аминадол, Калпол, Парамол, Парацет и др.).

Гепатоцеллюлярная недостаточность наблюдается при приеме больших доз парацетамола. Развивается некроз паренхимы печени, в генезе которого важная роль принадлежит электрофильному метаболиту N-ацетил-p-бензохинонимину и радикальному продукту — N-ацетил-p-бензо-семи-хинонимину, образующимся при окислении в Р-450-зависимых монооксигеназных системах эндоплазматического ретикулума печени. N-ацетилбензо-семихинон инициирует перекисное окисление липидов клеточных мембран. В литературе описаны случаи молниеносного течения нарушения функции печени под влиянием парацетамола. Имеется большой риск развития некроза печени при использовании препарата в дозе 150 мг/кг для детей и 10 г для взрослых. Острые формы недостаточности печени возникают в 1-5% случаев передозировок парацетамола через 3-6 дней от начала приема препарата.

Одновременное применение индукторов цитохрома Р-450 значительно усиливает гепатотоксичность парацетамола. Ускорить окисление парацетамола, т.е. усилить его токсичность могут:

- фенобарбитал и другие барбитураты,
- бензодиазепиновые транквилизаторы,
- фенотиазиновые производные,
- этанол,
- контрацептивы для внутреннего применения,
- клофибрат и другие фибраты,
- дексаметазон,
- бутадион,
- зиксорин,
- дифенин,
- рифампицин,
- активное курение.

У страдающих хроническим алкоголизмом лиц гепатотоксичность может проявляться и на фоне лечения парацетамолом в более низких дозах. Тяжелые формы поражения печени возникают у каждого второго такого больного (алкоголика) с выраженным нарушением функции печени при приеме парацетамола в терапевтических дозах.

Механизм гепатотоксического действия парацетамола

Нормальным путем биотрансформации парацетамола в печени являются филогенетически более древние реакции конъюгации с глюкуроновой и серной кислотами. В норме глюкурониды и сульфатированные производные составляют 95% экскретируемых метаболитов. Альтернативным, ответственным за оставшиеся 5% метаболитов, является цитохром Р-450-зависимый путь, продуктами реакций которого и являются упомянутые выше электрофильный метаболит и радикальный продукт. Инактивируются и элиминируются эти высокорекреационноспособные индукторы перекисного окисления липидов в реакции с восстановленным глутатионом. При превышении терапевтических доз парацетамола (1,2 г/сутки для взрослого) происходит насыщение глюкуронирования и сульфатирования, и основным путем биотрансформации парацетамола становится цитохром Р-450-зависимое окисление. До тех пор, пока в печени хватает буферных возможностей глутатиона, гепатотоксическое действие парацетамола не проявляется. Однако скорость расщепления печеночного глутатиона превышает скорость его регенерации, что особенно выражено у детей, при алкогольном поражении печени, недостаточном питании и других вариантах предсуществующих нарушений функции печени. Недостаточность глутатионового буфера и приводит к накоплению высокотоксичных окислительных метаболитов парацетамола.

Повышенный риск возникновения парацетамол-индуцированных поражений печени имеется у лиц с пониженным потреблением пищи.

При беременности снижается способность к ресинтезу глутатиона печени и повышается его потребление. Соответственно, при беременности риск развития гепатотоксического действия парацетамола возрастает.

Салицилаты. Поражения печени развиваются у больных с системными заболеваниями соединительной ткани, получающих 2 г/сутки препарата; при этом происходит острое повреждение печени или развивается хронический активный гепатит.

Тетрациклины. Поражения печени развиваются при использовании больших доз, вызывающих жировые изменения в печеночных клетках и печеночную недостаточность. Доза меньше 2 г/сутки или меньше 1 г/сутки внутривенно считается безопасной для больных с ранее не нарушенной функцией печени. Опубликован ряд работ о развитии жировой дистрофии печени у беременных после лечения тетрациклином. J. Schultz с соавт. описали 6 беременных, получивших большие дозы тетрациклина (3-6 г в/в) в связи с пиелонефритом. На вскрытии у них обнаружены жировые изменения печени и повреждение почек.

Метотрексат. Поражения печени развиваются у больных псориазом и другими заболеваниями, требующими длительного приема препарата. Развивается фиброз и цирроз печени. Риск поражения уменьшается при проведении лечения большими дозами еженедельно по сравнению с ежедневным приемом небольших доз. После приема 1,5-2 г метотрексата некоторые авторы рекомендуют контрольную биопсию печени.

Азатиоприн и его метаболит 6-меркаптопурин вызывают холестаз и печеночный некроз. Поражение печени развивается не только сразу после приема препарата, но и в течение 3 недель после прекращения лечения, и в этих случаях действие препаратов трудно отличить от естественного течения заболевания.

... →



Механизмы защиты от повреждающего действия реактивных метаболитов:

- Суицидная инактивация цитохрома P-450;
- Эпоксидные гидразы;
- Детоксикация в системе глутатиона (глутатион, глутатион S-трансфераза, редуктаза, глутатион пероксидаза);
- Супероксиддисмутаза и каталаза;
- Витамины С и Е;
- Репарация поврежденной ДНК;
- Другие, пока не познанные системы детоксикации.

Б. Нарушения метаболизма и экскреции билирубина

Лекарства могут воздействовать на обмен билирубина на стадии от его образования из гема до выделения в канальцулы. Реакции предсказуемы, обратимы и не очень тяжелы у взрослых.

Клиника проявляется желтухой и зудом при относительно хорошем самочувствии. Увеличиваются ферменты холестаза, а не цитолиза. Морфологически — накопление желчи в гепатоцитах, купферовских клетках, желчных ходах без дистрофических изменений гепатоцитов и воспалительной инфильтрации портальных трактов.

Повышение уровня билирубина в плазме зависит от дозы, после прекращения приема препарата, как правило, наступает выздоровление.

К этим препаратам относятся:

- С-17-замещенные производные тестостерона,
- рифампицин,
- фузидин-натрий,
- контрастные средства для холецистографии,
- половые гормоны.

С-17-производные тестостерона нарушают экскрецию билирубина в печеночные канальцы, в основе патологического процесса лежат биохимические, а не механические изменения.

Такого же характера нарушения вызывают андрогены и анаболические стероиды, такие как метилтестостерон, нандролон, оксиметолон, станозолол, а также эстрогены и прогестагены, принимаемые внутрь в качестве контрацептивных средств.

Холестатическая желтуха при приеме метилтестостерона, анаболических стероидов приблизительно у 5% лиц, принимавших препараты. Клинически заболевание сопровождается слабостью, тошнотой. Желтуха возникает на 11-15-й день, но нередко и позже — через 2-5 месяцев после лечения метилтестостероном, иногда она сопровождается кожным зудом. Наблюдается увеличение печени. Функциональные пробы не изменены. Продолжительность желтухи 2-4 недели.

Пример:

Больной Ш., 59 лет, принимал метилтестостерон (4 таблетки в день) по поводу аденомы предстательной железы. Через 2 месяца от начала приема препарата появились нерезкий кожный зуд, желтушность склер и кожи, увеличилась печень. Билирубин 70,81 мкмоль/л (4,15 мг%), реакция прямая, холестерин 7,62 ммоль/л, ЩФ — 6 ед.

В пункте печени дольковую структуру определить не удается, многие печеночные клетки с большими ядрами и ядрышками. Скопление желчи в канальцах, купферовских и печеночных клетках. Видны отдельные утолщенные прослойки соединительной ткани с мелкими желчными ходами, фибробластами, скоплением лимфоидных клеток. Купферовские клетки с вытянутыми и округлыми ядрами.

При электронно-микроскопическом исследовании выявлены различные изменения микроворсинок желчных капилляров — они становятся отечными, раздутыми, их количество уменьшено.

Больному проводили лечение глутаминовой и липоевой кислотами, витаминами группы В. На 10-й день значительно уменьшился кожный зуд, на 20-й день он исчез. Через месяц

при выписке из стационара билирубин 9,41 мкмоль/л (0,55 мг%), реакция прямая, холестерин 5,8 ммоль/л. В течение последующих 6 лет наблюдения рецидивов холестаза не было, но остается постоянная нерезкая гепатомегалия при неизменных функциональных пробах печени.

В приведенном наблюдении холестаз был подострым без исхода в хронический холестатический гепатит. При использовании современных лекарственных форм контрацептивов, содержащих небольшие количества гормональных веществ, желтуха развивается редко благодаря большому резервным возможностям печени. Гормональные контрацептивы (оба компонента могут быть повинны в тенденции к холестазу) изменяют клеточную проницаемость с задержкой связанного билирубина и бромсульфалеина. Желтуха появляется при врожденном или приобретенном дефекте экскреции связанного билирубина, что проявляется холестатической желтухой во время беременности. Тем не менее **противопоказанием к оральной контрацепции должны быть заболевания печени и особенно ее ферментные нарушения.**

Все стероидные гормоны, принимаемые внутрь, вызывают холестаз. Андрогены, активные только при парентеральном применении, такие как тестостерона пропионат и эфиры нандролона, не относятся к этой группе и желтуху не вызывают.

После длительного приема оральных контрацептивов может развиваться печеночная аденома, часто с кровоизлияниями в печень и опасностью разрыва.

Рифампицин нарушает захват в печени и экскрецию билирубина, поэтому в первые 2-3 недели лечения концентрация в плазме как конъюгированного, так и неконъюгированного билирубина может увеличиться.

Фузидин-натрий нарушает печеночную экскрецию билирубина и вызывает повышение в крови уровня конъюгированного билирубина.

Контрастные средства для холецистографии конкурируют с билирубином за проникновение в печеночные клетки, поэтому уровень сывороточного билирубина после приема внутрь препаратов этой группы может временно повышаться.

2. Непредсказуемые, независимые от дозы препарата поражения печени.

Многие лекарственные средства могут вызывать повреждения печени независимо от принятой дозы. Это связано чаще всего с генетически обусловленным неполноценным иммунным статусом и проявляется клинико-лабораторным мезенхимально-воспалительным синдромом. Клиническими проявлениями являются: лихорадочное состояние, артралгии, сыпи, лимфаденопатия, полисерозиты.

Поражения печени проявляются по-разному. Чаще всего заболевание протекает с гепатомегалией и спленоменгалией, гранулематозным поражением других органов (легких, кишечника, почек и др.). Иногда преобладает гепатитоподобная клиника. При морфологическом исследовании находят микрогрануломы, состоящие из эозинофилов и плазматических клеток, и поражение сосудов гиперергического типа.

Пример:

У больной на 10-й день лечения пенициллином по поводу острой бронхопневмонии появились тошнота, анорексия, субфебрильная температура, боли в области печени. Несмотря на прекращение инъекций пенициллина увеличилась печень, развилась желтуха. В анализах крови — увеличение СОЭ до 30 мм/час. Билирубин — 111,18 мкмоль/л (6,5 мг%), реакция прямая, АЛТ — 90 ед., АСТ — 110 ед. На 15-й день желтухи проведена пункционная биопсия печени. В биоптате обнаружены сохранение дольковой структуры, множественные участки внутريدольковых некрозов с гистиоцитарной и нейтрофильной инфильтра-

Окончание на 26-й стр.

... 7

Лекарственные средства и печень

Окончание. Начало на 22-й стр.

цией. Воспалительная перипортальная реакция. Проведено лечение триамцинолоном (16 мг/сутки) на протяжении 14 дней с хорошим эффектом. Выздоровление через 3 месяца.

У данной больной интересно не только развитие гепатита вследствие инъекций пенициллина, но и характер поражения печени. Несовпадение клинической картины довольно тяжелым морфологическим поражениям гепатоцитов.

Подобные лекарственные гепатиты расцениваются как гиперергическая реакция замедленного типа.

А. Хронический активный гепатит

Развивается при длительном лечении таким препаратом, как:

- галотан и его производные,
- нестероидные противовоспалительные средства,
- трициклические антидепрессанты,
- сульфонамиды,
- барбитураты,
- метилдофа,
- изониазид,
- нитрофурантоин (фурадонин)

и протекает с ведущим синдромом цитолиза.

Б. Холестатический (аллергический) гепатит

Картина по клиническим признакам напоминает обструктивный процесс, хотя в основе заболевания лежит *внутрипеченочный холестаз*. Такого типа повреждение печени типично для производных фенотиазина (в частности, аминазина), для хлорпропамида, тиюрацила, фенилбутазона, сульфаниламидов, антибиотиков (макролидов, бета-лактамов), НПВС, трициклических антидепрессантов, клофибрата.

Классическим примером может быть реакция на **аминазин**: не зависит от дозы; она возможна и после приема только одной таблетки — 20 мг и после повторных приемов. Наиболее часто (80%) поражение печени выявляется в первые 4 недели лечения. Повторные реакции отмечены в 40% случаев. Начало может быть постепенным или острым, с болями в животе, иногда с сопутствующими признаками аллергии, такими как лихорадка, сыпь, эозинофилия. Зуд часто предшествует желтухе. Интенсивность желтухи различная. Печень увеличивается не всегда. Желтуха держится 1-4 недели.

В сыворотке крови — повышение связанного билирубина, активности ЩФ и липидов. Активность аминотрансфераз и альдолазы повышается меньше, чем при эпидемическом гепатите. В крови эозинофилия, которая исчезает при появлении желтухи. СОЭ увеличена больше, чем при вирусном гепатите. Обычно состояние обратимо, наступает выздоровление, в ряде случаев формируется хронический гепатит, смертельные исходы редки и обусловлены печеночноклеточной недостаточностью.

Часты сообщения о непереносимости **барбитуратов**, протекающей по типу умеренной желтухи с обесцвеченным калом, темной мочой. Желтухе может предшествовать кореподобная сыпь с буллезными высыпаниями, лихорадка. Сочетание желтухи с типичными поражениями кожи и лихорадкой после приема небольших доз препаратов позволяет думать о повышенной чувствительности к данному препарату. Следует быть осмотрительными при назначении барбитуратов как седативных средств, особенно лицам с заболеваниями печени.

3. Другие лекарственные повреждения печени.

В больших дозах и контрацептивные средства для приема внутрь при длительном применении (более 5 лет) провоцируют развитие **доброкачественных опухолей печени**. Повышается также риск возникновения **гепатоцеллюлярной карциномы**.

Злокачественные опухоли, развившиеся вследствие приема контрацептивов, отличаются богатой сосудистой сетью и клинически могут сопровождаться периодическими болями в животе (при разрывах и кровотечениях в них).

В целом, лекарственные препараты могут вызывать как известные патологические состояния печени, так и необычные формы патологии, что проиллюстрировано в классификации, предложенной Sheila Sherlock.

Подозрение на лекарственное повреждение печени должно возникать при следующих условиях:

- повышении в плазме уровня печеночных трансаминаз;

...→

Таблица 1

Классификация реакций печени на лекарства (Sh. Sherlock, 1989)

Тип	Характерные черты	Примеры
Некроз зоны 3	Дозозависимая мультиорганная недостаточность	Четыреххлористый углерод, парацетамол, галотан
Микровезикулярное ожирение	Поражает детей, синдром, подобный циррозу	Вальпроат
Фиброз	Портальная гипертензия, цирроз	Метотрексат, винилхлорид, витамин А
Сосудистые		
Веноокклюзионная болезнь	Дозозависимая	Радиация, цитотоксины
Расширение сосудов и пелиозис	Дозозависимое	Азатиоприн, половые гормоны
Обструкция печеночных вен	Тромботический эффект	Половые гормоны
Острый гепатит	Мостовидные некрозы, при длительном применении препарата — хронический активный гепатит	Метилдопа, изониазид
Генерализованная гиперчувствительность	Часто с грануломами	Сульфаниламиды, аллопуринол
Холестаз		
Каналикулярный	Дозозависимый, обратимый	Половые гормоны
Гепатоканаликулярный	Обратимая, «обструктивная» желтуха	Хлорпромазин, эритромицин, нитрофураны, азатиоприн
Дуктулярный	Связанный с возрастом, почечная недостаточность	Бенксапрофен
Неопластический		
Фокальная узловатая гиперплазия	Доброкачественная	Половые гормоны
Аденома	Может быть разрыв ее, обычно регрессирует	Половые гормоны
Печеночно-клеточная карцинома	Очень редко, относительно доброкачественная	Половые гормоны



- появлению необъяснимой желтухи;
- развитию острого, хронического активного гепатита или криптогенного цирроза печени;
- выявлении первичной опухоли печени;
- заболевании печени неустановленной этиологии.

В плане дифференциального диагноза у каждого больного с заболеванием печени важно зарегистрировать все лекарства, которые принимались в последние 3 месяца. Врач должен исполнить роль детектива для идентификации их всех. В анамнезе должна быть указана доза, путь введения, продолжительность и любые сопутствующие лекарства. Другие причины печеночной реакции, такие как вирусный гепатит, должны быть исключены.

Раннее подозрение на связанную с лекарствами печеночную реакцию и выяснение причины этого очень важны. Тяжесть реакции значительно возрастает, если лекарство продолжает приниматься и после развития симптомов или после повышения сывороточных трансаминаз. Особенно осторожно следует проводить медикаментозное лечение у лиц с предшествующими аллергическими реакциями и заболеваниями печени.

Остро развившиеся лекарственные поражения печени в отличие от вирусного гепатита возникают на фоне приема лекарств или в ближайшие недели после лекарственного лечения. Продромальный период отсутствует или менее 7 дней. Аллергические проявления в преджелтушный период ярко выражены, астения умеренная, синдром цитолиза умеренный, а синдром холестаза резко выражен. Часты эозинофилия, лейкоцитоз и ускоренная СОЭ.

Клиническое и биохимическое улучшение следует за отменой лекарств. Обострение — при возобновлении приема.

Изменения фармакокинетики лекарственных веществ при заболеваниях печени

При заболеваниях печени фармакокинетика препаратов изменяется. При этом биодоступность ЛС (количество ЛС, поступившего в системную циркуляцию, по отношению в его введенной дозе, выраженное в процентах) может увеличиваться или уменьшаться, а следовательно, возрастают или снижаются и эффективность, и токсичность ЛС.

1) увеличение биодоступности ЛС происходит в следующих случаях:

- метаболизирующая функция печени снижается, так как либо гепатоциты несостоятельны, либо уменьшается их количество;

- при циррозе печени развивается порто-системное шунтирование и гепатоциты, метаболизирующие ЛС, недостаточно снабжаются кровью;

- гипопроteinемия при заболеваниях печени приводит к уменьшению связывания ЛС с белками и большему количеству циркулирующих в крови фармакологических активных веществ.

2) уменьшение биодоступности ЛС происходит в том случае, когда ЛС в результате распределения попадают в асцитическую или отечную жидкость и, таким образом, покидают системную циркуляцию и теряют активность.

Изменения фармакокинетики препаратов при повреждении печени зависят от особенностей трансформации препарата в функционально не измененной печени.

Лекарственные средства, метаболизирующиеся в печени, можно условно разделить на 2 группы:

1. Препараты, быстро метаболизирующиеся в печени, характеризующиеся высоким печеночным клиренсом при первом прохождении через нее.

После приема внутрь они подвергаются так называемой *пресистемной элиминации*, т.е. проявляют эффект первого прохождения.

Сниженная функция печеночных клеток при использовании этих препаратов означает, что по мере прохождения через печень лишь незначительная их часть в ней метаболи-

зируется, а часть вследствие порто-кавального шунтирования минует ее. В результате увеличивается системная биодоступность этих препаратов, т.е. количество, поступающее в системный кровоток, значительно больше, чем при нормальной функции печеночных клеток, и эффект его соответственно усиливается. В связи с этим начальные дозы препаратов должны быть меньше обычных по крайней мере до тех пор, пока не представится возможным клинически оценить их действие на организм. К таким препаратам относятся, например, лабеталол, пропранолол, хлорпропанолол, метопролол, ацебутолол, окспренолол, пиндол, практолол, бутадиион, дигитоксин, празозин, хинидин др., пентазолин, морфин и другие наркотические анальгетики для приема внутрь, хлорметиазол (хлотазол).

При существенно нарушенной функции печени их период полувыведения ($T_{1/2}$) может также удлиняться.

2. Препараты, медленно метаболизирующиеся в печени. Эти препараты характеризуются низким печеночным клиренсом при первом прохождении через нее после приема внутрь. При заболеваниях печени удлиняется их $T_{1/2}$ (время снижения концентрации препарата на 50%). Соответственно интервалы между приемами препаратов следует удлинять, и время, необходимое для достижения стабильной концентрации в плазме крови, увеличивается ($5 \times T_{1/2}$). К таким препаратам относятся, например, диазепам, лоразепам, фенobarбитал и другие барбитураты, теофиллин, клиндамицин.

Влияние возраста на метаболизм лекарственных средств в печени.

Способность печени метаболизировать лекарственные препараты с возрастом снижается, однако по отношению не ко всем лекарственным препаратам. Наиболее распространенные и изученные лекарственные средства приведены ниже.

Препараты, для которых установлено зависимое от возраста снижение печеночного клиренса: барбитураты, бензодиазепиновые транквилизаторы (алпрозолам, хлордиазепоксид, диазепам, флуразепам), антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин), фенилбутазон, пропранолол, хинидин, хинин, теофиллин. Все эти препараты метаболизируются микросомальными оксидазами смешанных функций.

Препараты, для которых не обнаружено возрастных изменений печеночного клиренса: этанол, изониазид, бензодиазепиновые транквилизаторы (лоразепам, нитразепам, оксазепам), салицилаты. Эти препараты метаболизируются в системе реакций II фазы — реакций конъюгации. Не обнаружено влияния возраста на метаболизм варфарина, лидокаина и празозина, реализующийся за счет микросомальных оксидаз.

Итак, видно, что наибольшие возрастные изменения касаются реакций I фазы, т.е. реакций, зависящих от микросомальных оксидаз смешанных функций. Значительно меньшие возрастные изменения обнаружены в способности печени к конъюгации — реакциям II фазы. Некоторые из этих изменений могут быть связаны с уменьшением печеночного кровотока.

Дополнительно к этому, с возрастом ослабляется способность печени к восстановлению после повреждения, например, алкогольного или вирусного происхождения. Поэтому наличие в анамнезе недавно перенесенного поражения печени, особенно у пожилых людей, должно вести к чрезвычайной осторожности в дозировании лекарств, преимущественно метаболизирующихся в печени.

Заболевания, ухудшающие функциональное состояние печени, наиболее часто встречаются в пожилом возрасте. Так, хроническая сердечная недостаточность драматически изменяет способность печени метаболизировать лекарственные препараты и снижает печеночный кровоток. Аналогично этому, тяжелые виды нарушения питания (дефициты питания), ослабляющие функции печени, имеют место чаще всего в пожилом возрасте.