

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© ОНУЧИНА Е.В., РОЖАНСКИЙ А.А., КАЗАКОВА Р.В., ПОШКАЙТЕ И.А. — 2007

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Е.В. Онучина, А.А. Рожанский, Р.В. Казакова, И.А. Пошкайте

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. — д.м.н., проф. Ю.А. Горяев; МУЗ «Клиническая больница № 1 г. Иркутска, гл. врач — Л.А. Павлюк, гастроэнтерологическое отделение, зав. — А.А. Рожанский)

Резюме. В статье представлены литературные данные по проблеме лекарственных поражений печени. Описан случай хронического лекарственного гепатита.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени.

Лекарственные поражения печени являются одной из актуальных проблем современной медицины. По данным Комитета по безопасности медикаментов, в Великобритании и Франции они составляют около 10-15% всех побочных реакций организма на прием фармакологических препаратов. В США каждый четвертый случай фульминантной печеночной недостаточности обусловлен лекарствами. Медикаментозные гепатопатии являются причиной остро развившейся желтухи в 2,5-3% случаев в США и 3-4% в Европе [1,3,4,6,7]. У больных старше 40 лет этот показатель может достигать 40% [5]. В недавно завершеном отечественном исследовании при анализе данных 2300 больных с различными нарушениями функции печени острые лекарственные гепатиты диагностированы у 62 (2,7%) [4]. Приведенные показатели не в полном объеме отражают состояние проблемы. Существуют ряд субъективных и объективных факторов, обуславливающих трудности сбора данных по частоте лекарственных поражений печени. К ним относят [2]: их частое латентное течение, полипрагмазию, самолечение БАДами и «народными средствами», скрытность больного, недостаточное тщательно собранный анамнез, неадекватную трактовку клинических и инструментальных данных, желание скрыть медицинскими работниками побочные эффекты во избежание профессиональной, гражданской или уголовной ответственности.

Известны три основных механизма токсического воздействия медикаментов на печень: прямое действие препарата на гепатоциты, прямое действие метаболитов лекарственных препаратов на гепатоциты и иммуноаллергическое действие. Первое из-за ужесточения требований системы фармаконадзора в настоящее время встречается редко. Ведущими механизмами являются прямое влияние образовавшихся в процессе биотрансформации токсических метаболитов на клетки печени и образование метаболитов, являющихся гаптенами для белков клеток печени и вызывающих их иммунное повреждение.

Реакция печени на лекарство зависит от факторов, связанных как со свойствами самого препарата (его физико-химической характеристики, лекарственной формы, дозы, путей введения, количества одновременно принимаемых препаратов), так и особенностей больного (наследственной предрасположенности, индивидуальной чувствительности, исходного состояния печени, пола, возраста, сопутствующей патологии, наличия беременности, приема алкоголя, экологических особенностей) [3].

Потенциальной способностью вызывать поражения печени обладают практически все лекарственные средства. Их гепатотоксические эффекты подразделяют на дозозависимые (проявляющиеся при приеме большего количества препарата) и дозозависимые (обусловленные идиосинক্রазией). Первые характерны для: антидепрессантов, транквилизаторов, седативных, гормональных препаратов, цитостатиков, антибиотиков и др.,

вторые — для НПВП, диуретиков, антидиабетических, тиростатических, антипаразитарных препаратов и др.

Современная классификация лекарственных гепатопатий была предложена Ш. Шерлок, Дж. Дули (2000). Ее основу составляют патоморфологические изменения в печени: некроз гепатоцитов I и III зон ацинуса, митохондриальная цитопатия, стеатогепатит, острый и хронический гепатиты, фиброз, аллергические реакции, холестаза (канальцевый, паренхиматозно-канальцевый, дуктулярный), сосудистые реакции (веноокклюзионная болезнь, расширение синусоидов и пелиоз, обструкция печеночной и воротной вен), билиарные реакции (склерозирующий холангит, сгущение и застой желчи в желчном пузыре), неопластические реакции (фокальная нодулярная гиперплазия, аденома гепатоцеллюлярная карцинома). Выделяют их следующие клинические формы [3]: изолированное повышение уровня трансаминаз, острые и хронические медикаментозные гепатиты, фульминантные формы гепатита, цирроз печени. В ряде случаев может развиваться псевдохирургическая симптоматика (билиарная колика, механическая желтуха, острый холецистит, лихорадка).

Диагностика лекарственного поражения печени весьма затруднительна. От врача требуется не только тщательно собрать анамнез, физикально и с использованием современных лабораторных и инструментальных методов тщательно обследовать больного, но также хорошо знать проявления всех известных нозологических форм, сопровождающихся поражением печени. Чаще всего применяют следующие диагностические критерии [8]:

- хронологическая (причинно-следственная) связь появления симптомов поражения печени с приемом лекарственного препарата (от нескольких часов до нескольких месяцев);
- регресс клинической и лабораторной симптоматики после его отмены;
- рецидив проявлений патологии после повторного (как правило, случайного) введения препарата;
- тщательная оценка результатов лабораторного и инструментального обследования больного;
- отсутствие другой возможной причины.

Установление диагноза лекарственного поражения печени требует прекращения приема лекарства, его вызвавшего, и максимально полной отмены всех назначенных больному препаратов. При этом могут быть оставлены только жизненно необходимые. На сегодняшний день отсутствуют данные исследований, проведенных с позиций доказательной медицины, которые бы позволили разработать алгоритмы лечения отдельных форм лекарственных гепатопатий. Однако, опираясь на результаты экспериментальных работ и отдельных клинических наблюдений, можно выделить определенные группы препаратов, ограничивающие степень поражения печени [3-7].

Для улучшения обменных процессов в печени, стабилизации мембран гепатоцитов и разрешения холес-

таза применяют:

- S-аденозилметионин в дозе 400-800 мг в сутки в первые 10-14 дней в/м или в/в, затем переходят на прием препарата внутрь по 1-2 табл. 2 раза в день;
- препараты урсалеооксизоловой кислоты (УДХК) в дозе 14 мг/кг/сутки.

Средняя продолжительность курса лечения до нормализации клинико-лабораторных показателей составляет 2 месяца.

При наличии клинических проявлений печеночной энцефалопатии используют L-орнитин-L-аспартат. При внутривенном введении доза составляет 20-40 г в сутки (40г на 500 мл физиологического раствора). Продолжительность парентерального введения 1-2 недели. Средняя доза при приеме препарата внутрь 9-18 г/сут. (до 3-6 месяцев).

При лекарственном поражении печени, протекающем по типу стеатогепатита, положительный эффект может быть достигнут при назначении препаратов эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ), способствующих нормализации проницаемости и целостности мембран гепатоцитов. ЭФЛ назначают в дозе 50 мг каждые 6 часов в/в. Определенный лечебный потенциал имеют ряд антиоксидантных препаратов (альфа-токоферол, аскорбиновая кислота). Имеются отдельные работы, демонстрирующие положительные результаты при назначении средств растительного происхождения с мембраностабилизирующими свойствами и способностью регулировать состав и реологические свойства желчи (расторопши, артишока, солянки холмовой, володушки золотистой).

Возможно превентивное использование адеметионина, препаратов УДХК и ЭФЛ при необходимости назначения лекарств с высокой частотой гепатопатий.

Приводим клинический пример.

Больная М., 55 лет поступила в гастроэнтерологическое отделение МУЗ «КБ № 1 г. Иркутска» 21.04.2003 г. с жалобами на желтуху, потемнение мочи, осветление кала, кожный зуд, слабость.

При расспросе выяснено, что считает себя больной в течение года, когда на фоне проведения заместительной гормональной терапии в связи с ампуацией матки по поводу фибромиомы (2001 г.) появилась легкая желтушность кожных покровов. При амбулаторном обследовании изменений в лабораторных показателях и при УЗИ органов брюшной полости не обнаружено. ФЭГДС диагностирован хронический гастродуоденит. Самостоятельно стала пить фитонастою. 09.04.03 г. после приема по поводу ОРВИ в течение трех дней парацетамола вновь пожелтела. Участковым врачом была направлена в городскую клиническую инфекционную больницу. Диагноз инфекционного заболевания не подтвержден. Для дальнейшего обследования и лечения госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение. Дополнительные сведения: в течение года по поводу артериальной гипертензии получала эналаприл 10 мг/с и атенолол 50 мг/с.

Объективные данные: состояние больной тяжелое. Кожные покровы и видимые слизистые желтушные. Дыхание в легких везикулярное, побочных дыхательных шумов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 100/60 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень выходила из-под края реберной дуги на 15 см, безболезненная. Размеры печени по Курлову: 22х15х13 см. В положении на спине селезенка не пальпировалась. Симптом поколачивания поясничной области был отрицательным с обеих сторон.

Для уточнения генеза желтухи и гепатомегалии начато обследование. В общем анализе крови отклонялась от нормы только СОЭ — 36 мм/час. В биохимическом анализе крови были повышены: общий билирубин до 522 мкмоль/л (прямой — 276), АсАТ до 150 Ед/л, ЩФ до 298 Ед/л, ГГТП до 122 Ед/л, гамма глобулины до 24,4%; снижены: общий белок до 59 г/л, альбумины до 47,7%, креатинин 28 мкмоль/л. В коагулограмме: повышен уровень фибриногена до 375 мг%, снижены фибринолиз за 3 часа до 3%, АПТВ до 55". В иммунограмме: концентрация Ig G повышена до 2163 мг/дл, Ig A — до 430 мг/дл; снижено количество лимфоцитов всех популяций. Заключение: комбинированное иммунодефицитное состояние 2-3 степени, гипериммуноглобулинемия. Иммунокоррекция не показана. Лечение основного заболевания. РНК и ДНК возбудителей вирусных гепатитов методом ПЦР и их серологические

маркеры методом ИФА не обнаружены. Онкомаркеры диагностики рака желудка, печени, поджелудочной железы, лимфоцитов дали отрицательные результаты. ОАМ: удельный вес 1005, белок 0,016 г/л, L 4-5 в поле зрения.

УЗИ органов брюшной полости: КВР печени 180 мм, контуры ровные структура неоднородная, эхогенность повышена. Желчные протоки, сосуды не расширены. Желчный пузырь 70х28 мм, стенка 2 мм. В просвете на Сосаодочные структуры. Поджелудочная железа: 30х18х19 мм, однородная, контуры ровные, эхогенность обычная. Селезенка площадью 47 см². Почки без особенностей. Заключение: гепатомегалия. Диффузные изменения в печени. Застойные изменения в желчном пузыре. Замаскообразная желчь. Признаков портальной и билиарной гипертензии нет.

ФЭГДС: Фатеров сосок 0,5 см в диаметре, полушаровидный, ярко розовый, гладкий. В момент осмотра поступления желчи нет. Не исключена аденома БДС.

КТ брюшной полости: печень не увеличенная, однородной структуры со сниженной нативной плотностью. Желчный пузырь не дифференцируется. Поджелудочная железа: средних размеров однородная. Дополнительных образований, увеличенных лимфоузлов не найдено. После внутривенного усиления печень накапливает контраст не достаточно. Заключение: КТ-признаки диффузного дистрофического поражения печени. Данных за объемное образование в брюшной полости не получено.

ЭКГ: умеренная синусовая тахикардия, умеренные нарушения процессов реполяризации миокарда.

Больная представлена на терапевтический консилиум. После исключения других причин, учитывая данные анамнеза, физикального исследования, результаты лабораторного и инструментального обследования выставлен диагноз: Хронический лекарственный гепатит, обострение с высокой степенью активности. Синдром холестаза.

Были назначены: гептрал 400 мл в/в, урсосан 500 мг на ночь.

24.04.2004 г. состояние больной ухудшилось: выросла слабость, температура повысилась до 39°C, АД снизилось до 70/40 мм рт. ст. В ОАК: Er 2,9х10¹²/л, гемоглобин 97 г/л, L 7,4х10⁹/л, палочкоядерные нейтрофилы 4%, сегментоядерные 70%, Tr 290х10⁹/л, ТЗН+++, СОЭ 24 мм/ч. В биохимическом анализе крови: билирубин общий 534,6 мкмоль/л (прямой 256,8), АсАТ 309, АлАТ 75 Ед/л, ЩФ 314 Ед/л, ГГТП 123 Ед/л, общий белок 55 г/л.

Больная переведена в отделение интенсивной терапии и реанимации. Начата дезинтоксикационная и антибактериальная терапия. Для исключения холангиокарциномы, холелитиаза и холангита проведено эндоскопическое УЗИ панкреато-билиарной зоны. Желчевыводящие протоки осмотрены от Фатерова сосочка до конfluenceции. Терминальный отдел холедоха до 2,4 мм, дистальный до 4 мм, интрапанкреатический до 5-7 мм, гепатихоледох до 6 мм. Внутривенные протоки не расширены. Стенки протоков не утолщены. В интрапанкреатическом отделе холедоха неоднородное хлопьевидное включение. Желчный пузырь в размерах не увеличен, стенка немного утолщена до 3 мм, в области дна определяется повышенной эхогенности масса с неровными контурами. Фатеров сосочек, поджелудочная железа — без патологий, лимфатические узлы в осмотренной области не визуализированы. В брюшной полости свободная жидкость в умеренном количестве. Заключение: достоверные признаки сладжа желчи в полости желчного пузыря и холедохе, хронический холецистит, признаков билиарной гипертензии нет. УЗИ органов брюшной полости в динамике: КВР печени 206 мм, неоднородная. Селезенка 80 см², воротная вена 15 мм, селезеночная 6 мм, желчный пузырь обычных размеров, стенка 4 мм, в просвете гиперэхогенное образование. Поджелудочная железа, почки без особенностей. Свободная жидкость в брюшной полости в умеренном количестве. Повторная ФЭГДС: Варикозное расширение вен пищевода I степени. Умеренно выраженный поверхностный гастродуоденит. Рентгенография органов грудной клетки: очаговых и инфильтративных теней нет.

На фоне проводимого лечения гипертермия снизилась до субфебрильных значений, однако, появились носовые кровотечения, постинъекционные и посттравматические гематомы, отеки на голенях, увеличился в размерах живот. Принято решение о проведении диагностической лапароскопии: при панорамном обзоре брюшной полости определялась светло-

желтая асцитическая жидкость в небольшом количестве. Спаечный процесс между большим сальником и париетальной брюшиной передней брюшной стенки. Париетальная брюшина гладкая, сосудистый рисунок выражен во всех отделах одинаково. Петли тонкого и толстого кишечника перистальтируют, несколько вздуты. Заключение: косвенные признаки цирроза печени. Асцит. Исследование асцитической жидкости: в приготовленных мазках небольшое количество лейкоцитов, редкие клетки мезотелия.

Повторно собранным консилиумом ухудшение состояния было объяснено нарастанием интенсивности цитолитического синдрома, билиарной реакцией со сгущением желчи и формированием сладжа в общем желчном протоке, появлением синдромов печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии. К лечению добавлены: эссенциале Н по 1 капсуле х 3 р/с, верошпирон 25 мг х 3 р/с, викасол 1 мл в/м, инфузии свежесамозамороженной плазмы, альбумина, продолжены в/в вливания гептрала. Проведены два сеанса плазмафереза. Постепенно начала нарастать положительная клиническая, лабораторная и инструментальная динамика. Исчезли гипертермия, желтуха, изменения цвета кала и мочи, уменьшился в размерах живот. Нормализовались показатели ОАК, ОАМ, коагулограммы, в биохимическом анализе крови — уровень билирубина, ЩФ, ГГТП, ТА, белковых фракций. Значительно снизилась, но сохранялась активность ЩФ — 321 Ед/л (при норме до 270). При УЗИ органов брюшной полости уменьшились размеры печени до 155 мм (КВР), селезенки до 60 см², исчезла свободная жидкость. Однако, сохранялось расширение портальной вены до 14 мм, селезеночной — до 8 мм, контуры поджелудочной железы стали неровными, структура неоднородной, в желчном пузыре был обнаружен камень до 6 мм. При ФЭГДС: субатрофический гастрит, единичные эрозии антрума.

По истечении 4 месяцев (с двумя медикаментозными паузами) больная была выписана на амбулаторный этап лечения с диагнозом: Хронический лекарственный гепатит (гормональная заместительная терапия эстрагенами, парацетамол, фитонатов, атенолол, эналаприл) с синдромами цитолиза и холестаза, ремиссия. Рекомендации при выписке: продолжить прием препаратов УДХК, ЭФЛ.

Плановая госпитализация через год. При поступлении больную беспокоили периодические тяжесть в эпигастрии при нарушении диеты, отрыжка воздухом.

Объективные данные: общее состояние удовлетворительное, кожные покровы обычной окраски. Патологических от-

клонений при исследовании органов дыхания, пищеварения, мочеиспускания и сердечно-сосудистой системы не обнаружено.

ОАК, ОАМ, БАК — без патологии. ФЭГДС: смешанный (поверхностный + очаговый атрофический) гастрит, дуоденит. УЗИ органов брюшной полости: КВР печени 140 мм, неоднородная. Желчные протоки, сосуды не расширены. Селезенка площадью 44 см². Желчный пузырь 53х15 мм, грушевидный. Поджелудочная железа 16х13х20 мм, с ровными контурами, повышенной эхогенностью. Почки без особенностей. Заключение: диффузные изменения в печени.

При выписке рекомендовано: наблюдение участкового врача, соблюдение диеты.

Клинический пример иллюстрирует хроническую форму лекарственного гепатита, клинически манифестировавшего после использования парацетамола при лечении ОРВИ. Сочетание заместительной гормональной терапии эстрагенами, вызывающей обратимый канальцевый холестаз, приема парацетамола, ведущего к дозозависимому некрозу III зоны ацинуса, на фоне лечения иАПФ, бета-блокаторами и травяными сборами, также способными повреждать гепатоциты, обусловили развитие гепатопатии с цитолитическим и холестатическим синдромами. Определенный вклад в усиление проявлений последнего внесла антибактериальная терапия цефалоспоридами, интенсифицировавшая формирование билиарного сладжа. Известно, что полипрагмазия повышает частоту лекарственного поражения печени. Так, по данным В.Г. Радченко и соав. (2005), при одновременном приеме 5 препаратов вероятность развития побочных эффектов составляет 4%, 5-10 — 10% и т.д. Помимо индивидуальной чувствительности и полипрагмазии, другими предрасполагающими факторами гепатопатии в приведенном примере явились: женский пол и эпизодический прием алкоголя (ретроспективно установленный при расспросе больной в период повторной госпитализации). Исключение других возможных причин желтухи и гепатомегалии, осложненных синдромами печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии, их исчезновение при полной отмене препаратов позволили установить лекарственное происхождение поражения печени.

DRUG-INDUCED HEPATIC INJURY

E.V. Onuchina, A.A. Rozhansky, R. V. Kazakova, I. A. Poshkaite
(Irkutsk State Medical University)

This article presents the literature data on the problems of drug-induced hepatic injury. The case of chronic drug-induced hepatitis has been described.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под. ред. В.Т. Ивашкина. — М., 2002. — 416 с.
2. Буеверов А.О. Лекарственные поражения печени как причина внутрипеченочного холестаза // Клинические перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2005. — № 6. — С.5-7.
3. Полунина Т.Е. Лекарственные поражения печени: патогенез, диагностика, лечение // Фарматека. — 2006. — № 6. — С.50-55.
4. Полунина Т.Е., Маев И.В. Медикаментозные гепатиты // Фарматека. — 2006. — № 12. — С.63-67.
5. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы. — СПб.: Диалект — М.: БИНОМ, 2005. — 864 с.
6. Шерлок Ш., Дж. Дули. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук. / Пер. с англ. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 864 с.
7. Шульпекова Ю.О. Лекарственные поражения печени // CONSILIUM MEDICUM. — 2006. — Т. 8, № 7. — С.5-9.
8. Bior M. Hepatotoxicity of drugs 9-th update of bibliographic database of hepatic involvements and related drugs // Gastroenterol.Clin.Biol. — 1996. — Vol. 20, № 10. — P.744-779.