

Лекарственные поражения печени – одна из важных проблем у коморбидного пациента

Е.Г. Коренская[✉], О.В. Парамонова

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

[✉]ekaterinak-80@mail.ru

Аннотация

Лекарственные поражения печени (ЛПП) являются актуальной проблемой современной медицины, поскольку на их долю приходится 10% от всех побочных реакций, связанных с применением лекарственных препаратов. ЛПП не имеет каких-либо специфических проявлений и охватывает симптомы, встречающиеся при самых разных поражениях печени, от бессимптомного повышения трансаминаз до развития фульминантной печеночной недостаточности. Необходимость ранней диагностики, трудный дифференциально-диагностический поиск, отсутствие специфических лабораторных тестов делают данную патологию достаточно сложной для практикующего врача. Широкое распространение и доступность биологически активных добавок вносят ощутимый вклад в развитие ЛПП. Лечение ЛПП базируется на отмене лекарственного препарата, вызвавшего поражение органа, и назначении специфической и симптоматической терапии. Профилактические мероприятия сводятся к соблюдению дозы, кратности, путей введения препарата, отсутствию полипрагмазии, тщательному сбору лекарственного анамнеза, анализу факторов риска перед назначением лекарственных препаратов и наблюдению за пациентом в динамике.

Ключевые слова: лекарственное поражение печени, фульминантная печеночная недостаточность, гепатотоксичность, лекарственный гепатит, трансаминазы, холестаза.

Для цитирования: Коренская Е.Г., Парамонова О.В. Лекарственные поражения печени – одна из важных проблем у коморбидного пациента. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 78–83. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190355

Review

Drug-induced liver injury is one of the important problems in the comorbid patient

Ekaterina G. Korenskaya[✉], Olga V. Paramonova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

[✉]ekaterinak-80@mail.ru

Abstract

Drug-induced liver injury are an actual problem of modern medicine, as they account for 10% of all adverse reactions associated with the use of drugs. Drug-induced liver injury does not have any specific manifestations and covers the symptoms that occur in a variety of liver lesions, from asymptomatic increase in transaminases to the development of fulminant liver failure. The need for early diagnosis, difficult differential diagnostic search, the lack of specific laboratory tests make this pathology quite difficult for the practitioner. The wide distribution and availability of dietary supplements makes a significant contribution to the development of drug-induced liver injury. Treatment of drug-induced liver injury is based on the abolition of the drug that caused the defeat of the organ, and the appointment of specific and symptomatic therapy. Preventive measures are reduced to compliance with the dose, multiplicity, ways of drug administration, the absence of polypragmasia, careful collection of medical history, analysis of risk factors before prescribing drugs and monitoring the patient in the dynamics.

Key words: drug-induced liver injury, fulminant liver failure, hepatotoxicity, medicinal hepatitis, transaminases, cholestasis.

For citation: Korenskaya E.G., Paramonova O.V. Drug-induced liver injury is one of the important problems in the comorbid patient. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 78–83. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190355

Лекарственные поражения печени (ЛПП) – разнородная группа клинико-морфологических вариантов повреждения печени, вызванных лекарственными средствами (ЛС), которые применяют по медицинским показаниям в терапевтических дозах и вводят в организм предусмотренными для каждого медикамента путями [1].

Эпидемиология

Точные сведения об эпидемиологии ЛПП, вызванных лекарственной терапией, отсутствуют. Считается, что ЛПП составляют около 10% от всех побочных эффектов, связанных с применением лекарственной терапии [2–4].

В российских журналах опубликован ряд работ, посвященных поражениям печени, ассоциированным с приемом противотуберкулезных препаратов [6–9], нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [10–13], оральных антикоагулянтов [14], антибактериальных [10, 15] и противоопухолевых средств [16], пероральных контрацептивов [17].

В России острые медикаментозные поражения печени выявляются у 2–5% госпитализированных больных. В этиологическом плане на первом месте находятся противотуберкулезные и антибактериальные средства, затем НПВП, гормональные средства, цитостатики, гипотензивные и антиаритмические препараты [1–5]. Во фтизиатрической практике частота ЛПП составляет от 15 до 20% [15].

Заболеемость ЛПП в разных странах колеблется от 2,4 случая на 100 тыс. населения в год в Великобритании до 34,2 случая на 100 тыс. населения в год в Испании [18]. В США более 60% случаев фульминантной печеночной недостаточности (ФПН) связано с приемом ЛС, из них преобладающее большинство – с приемом парацетамола [19].

В последние годы обращает на себя внимание рост случаев ЛПП в результате употребления биологически активных добавок (БАД). По данным V. Navarro и соавт., количество случаев ЛПП вследствие приема БАД возросло на 20% за последние 10 лет [20]. Среди повреждений печени, связанных с потреблением БАД, самая высокая распространенность наблюдается в азиатских странах, где широко распространено их использование (73% в Корее, 71% в Сингапуре и 40% в Китае) [21–23]. Чаще всего повреждения печени связаны с приемом следующих БАД: экстракт зеленого чая, витамин А, продукты Гербалайф, анаболические андрогенные стероиды, линолевая кислота, эфедра и гарциния камбоджа, используемые для снижения массы тела [24].

Факторы риска

С возрастом частота ЛПП увеличивается, что обычно связывают с несколькими факторами [1–5, 25, 26]. Во-первых, по разным причинам пожилые пациенты обычно вынуждены принимать большое количество ЛС одновременно

но [27]. Во-вторых, с возрастом снижается количество функционирующих гепатоцитов и уменьшается способность метаболизирующих ферментов активироваться под действием лекарств. У детей реакции на лекарства развиваются редко, за исключением случаев передозировки. По некоторым данным, частота развития ЛПП зависит и от пола, с более высоким риском у женщин [1, 25, 26]. *Доза и длительность приема препарата* также имеют значение, особенно при использовании облигатных гепатотоксических препаратов. Риск развития ЛПП еще более возрастает при взаимодействиях определенных лекарств, что может быть обусловлено суммированием токсических эффектов, конкурентным ингибированием цитохрома P450 или увеличением продолжительности действия одного из ЛС [27].

Постоянное употребление алкоголя также является фактором риска ЛПП, что обычно связывают с *индукцией ферментов*, участвующих в метаболизме ксенобиотиков. Причинами такой индукции может быть как собственно алкоголь, так и наличие в большинстве случаев фонового заболевания – гепатита или цирроза. В связи с этим при злоупотреблении алкоголем ЛПП возникают при более низких дозах ЛС. Не следует упускать из виду и *генетические факторы*, определяющие индивидуальную реакцию пациента на ЛС. Еще одним значимым для врача фактором служит наличие *фонового поражения печени* любой этиологии, что искажает фармакодинамику лекарств и может приводить к их накоплению. Поэтому у таких больных требуется коррекция дозы лекарств, подвергающихся печеночному метаболизму.

Одной из самых частых соматических патологий, в терапии которых развивается поражение печени, являются ревматические заболевания. Это может быть обусловлено несколькими факторами. Во-первых, прием препаратов для лечения ревматических заболеваний всегда длительный, а иногда и пожизненный, и часто используются большие дозы, во-вторых, пациенты ревматологических стационаров – в 80% случаев женщины, а именно женщины более подвержены гепатотоксическому эффекту [12].

Хотелось бы остановиться на основных группах ЛС, используемых при лечении ревматических заболеваний:

- **НПВП.** Бессимптомное повышение уровней трансаминаз отмечается у 5–15% больных, регулярно принимающих НПВП. ЛПП вследствие приема НПВП может возникать в различный временной промежуток: непосредственно после начала лечения, спустя недели или даже месяцы после его завершения, чаще в интервале 6–12 нед с момента начала терапии. Чаще всего ЛПП развиваются при использовании нимесулида, диклофенака, реже напроксена, индометацина, кеторолака, мелоксикама [10, 12, 13, 25, 27].
- **Метотрексат.** Самым частым побочным эффектом использования метотрексата является транзиторное повышение уровня печеночных ферментов. Также известно о развитии фиброза печени при длительной терапии данным препаратом. К факторам риска ЛПП при приеме метотрексата относят возраст, большую дозу, отсутствие приема фолиевой кислоты, употребление алкоголя, ожирение, сахарный диабет, сопутствующие заболевания печени, псориаз. В качестве надежного маркера поражения печени считается достаточным использование контроля уровня трансаминаз [12, 25, 27].
- **Лефлуномид.** Существуют исследования, подтверждающие меньшую гепатотоксичность лефлуномида по сравнению с метотрексатом. Наиболее часто отмечается дозозависимое повышение трансаминаз. В настоящее время производители рекомендуют исследовать уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) до начала лечения, затем 1–2 раза в месяц полгода терапии, далее каждые 6–8 нед [12, 25, 27].
- **Азатиоприн.** Осложнения при его приеме развиваются редко, но часто имеют тяжелое течение. К ним относятся

холестатические гепатиты, поражение сосудов печени (пелиоз, портальная гипертензия) [12, 25, 27].

- **Циклоспорин.** Описаны случаи развития умеренного холестаза, который, как правило, обратим [12, 25, 27].
- **Циклосфамид.** С его приемом связывают отдельные случаи паренхиматозного поражения печени, развитие стеатоза [12, 25, 27].
- **Ингибиторы фактора некроза опухоли α .** По данным ряда авторов, риск гепатотоксических реакций на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли α минимальный, причем большинство случаев описано на фоне применения инфликсимаба. Со стороны печени описаны случаи повышения уровня трансаминаз, однако встречаются и более тяжелые проявления, в том числе аутоиммунный гепатит, холестаза, печеночная недостаточность [12, 25, 27, 28].
- **Глюкокортикостероиды.** Широко известно ulcerогенное действие глюкокортикостероидов. Однако после лечения глюкокортикостероидами возможно повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы (ЩФ) в плазме крови. Но обычно эти изменения незначительны и не связаны с какими-либо клиническими синдромами. После прекращения лечения наблюдается нормализация показателей [12, 25, 27].

Метаболизм ЛС

При пероральном приеме препараты всасываются в кровь и по системе воротной вены попадают в печень, где преимущественно и осуществляется их биотрансформация.

Метаболизм лекарственных веществ обычно проходит в три этапа:

- I фаза – несинтетические реакции (метаболическая трансформация);
- II фаза – синтетические реакции (конъюгация);
- III фаза – активный транспорт и экскреция метаболитов с желчью и мочой.

Первая фаза обеспечивает метаболизм большинства ЛС. Липофильные соединения подвергаются окислению под влиянием микросомальной системы ферментов, называемых оксидазами смешанных функций, или монооксигеназами. Основными компонентами этой системы являются цитохром P450-редуктаза и цитохром P450-гемопротейн. В настоящее время идентифицировано более 50 изоферментов или изоформ системы P450. Каждый цитохром может катализировать метаболизм нескольких лекарственных соединений, что создает основу для взаимодействия лекарств. В процессе первой фазы биотрансформации образуются метаболиты, которые могут обладать даже большей гепатотоксичностью, чем само ЛС [28].

Во II фазе биотрансформации происходит связывание образовавшихся в результате реакций I фазы метаболитов с эндогенными субстратами (глюкуроновая кислота, сульфаты, глицин, глутатион, метильные и ацетильные группы и др.). В результате образуются нетоксичные соединения, которые выводятся с желчью или мочой. Конъюгация может быть единственным путем превращения веществ.

Система цитохрома P450 играет главную роль в обезвреживании многих ЛС и, соответственно, в развитии медикаментозной гепатотоксичности. Можно выделить несколько основных факторов возникновения индивидуальной непереносимости ЛС, связанной с особенностями функционирования цитохромов P450 [5, 29]. Каждый изофермент системы P450 кодируется отдельным геном, полиморфизм которых может оказывать влияние на активность этих ферментов и, как следствие, изменять индивидуальную реакцию на ЛС. При одновременном приеме нескольких препаратов, конкурирующих за один участок связывания на ферменте, происходит изменение метаболизма ЛС с меньшей активностью. Биотрансформация

Основные типы острых ЛПП Main types of acute drug-induced liver injury			
Тип поражения	АЛТ	ЩФ	Соотношение АЛТ/ЩФ
Гепатоцеллюлярный	>2	Норма	Высокое (>5)
Холестатический	Норма	>2	Низкое (<2)
Смешанный	>2	>2	2–5

препарата замедляется, и время его действия увеличивается. В целом ингибирование изоформ Р450 является наиболее распространенной причиной снижения метаболизма лекарственных средств [2]. С другой стороны, индукция цитохромов Р450 приводит к усилению метаболизирования ЛС, что может способствовать активизации синтеза токсичных метаболитов ЛС [1, 28]. Помимо собственно токсического эффекта, значительный вклад в ЛПП вносят иммунные механизмы: аутоантитела к неоантигенам, цитотоксические Т-лимфоциты, синтез провоспалительных цитокинов и активация системы комплемента.

Морфологические изменения

Морфологические изменения при ЛПП могут быть весьма многообразны. Наиболее типичными его проявлениями могут быть изолированный ступенчатый или мостовидный некроз, гепатит, холестаз, стеатоз, фиброз, опухолевый рост. Некоторые медикаменты вызывают и сосудистые изменения: пролиферацию интимы, окклюзию и тромбоз печеночных вен [4].

Клиническая картина и диагностика

ЛПП не имеет четко очерченных, специфических для этого заболевания клинических проявлений, при этом их спектр охватывает симптомы, встречающиеся при самых разных поражениях печени, от бессимптомного повышения трансаминаз до развития ФПН. Более того, один и тот же препарат может вызывать различные клинико-морфологические варианты ЛПП, однако преобладают острые поражения по типу гепатита. Хроническое ЛПП может возникать не только первично, но и как исход острого процесса. Нередко встречается ЛПП по типу острого холестаза, в особенности при использовании эстрогенов, анаболических стероидов, антибиотиков разных групп и некоторых других препаратов [1, 5, 29, 30].

Острый лекарственный гепатит является, пожалуй, самым часто встречающимся ЛПП. Острый лекарственный гепатит описан при назначении противотуберкулезных агентов (в особенности изониазида), аминогликозидов (стрептомицин, амикацин, рифампицин), антигипертензивных препаратов (метилдопа, атенолол, метопролол, эналаприл, верапамил), противогрибковых средств (кетоназол, флуконазол, антиандрогенных препаратов (флутамид), такрина, пемолина, клоназепама [1, 2, 5, 31–33]. Вероятность развития лекарственного гепатита повышается при длительном и многократном приеме препарата.

В начале заболевания отмечаются диспепсические нарушения, астенический, аллергический синдромы. Больные предъявляют жалобы на слабость, дискомфорт в эпигастрии и правом подреберье, ухудшение аппетита, тошноту, редко – рвоту. Вместе с развитием желтухи отмечаются потемнение мочи и осветление кала. При холестатическом варианте может присоединяться упорный кожный зуд. Появляются боли в правом подреберье, выявляются увеличение и болезненность печени.

При лабораторном обследовании выявляют повышение уровня как непрямого, так и прямого билирубина, при этом последний обычно преобладает, в особенности при холестазе. Повышение активности аминотрансфераз отражает тяжесть цитолитического синдрома, а также уровня ЩФ и γ -глутамилтранспептидазы, что свидетельствует о развитии внутрипеченочного холестаза. Возможно уве-

личение уровня γ -глобулинов в сыворотке. При благоприятном течении и отмене ЛС обратное развитие клинической симптоматики наступает достаточно быстро [33].

Основными биомаркерами, используемыми для типирования ЛПП, являются уровни АЛТ и ЩФ, которые отражают соотношение цитолитического и холестатического процессов. С их помощью можно выделить три типа острого ЛПП (см. таблицу), при этом чаще встречается гепатоцеллюлярный тип повреждения. Выраженность цитолитического процесса также обычно характеризуется активностью АЛТ: повышение в 1,5–5 раз по сравнению с верхней границей нормы рассматривается как незначительная гиперферментемия, в 6–10 раз – как гиперферментемия средней степени и более чем в 10 раз – как высокая [1, 34, 35].

ФПН – это клинический симптомокомплекс, характеризующийся внезапным развитием тяжелого нарушения функций печени, проявляющегося энцефалопатией, выраженной гипокоагуляцией и другими метаболическими расстройствами. Причиной ФПН может быть прием анестетиков, НПВП, антидепрессантов и изониазида в комбинации с рифампицином.

Возникновение этого состояния возможно при острой передозировке парацетамола. Гепатотоксичность этого препарата напрямую связана с особенностями его фармакокинетики. В диапазоне средних терапевтических доз биотрансформация парацетамола осуществляется большей частью путем образования конъюгатов с сульфатом и глюкуронидом. Около 5–10% парацетамола метаболизируется в системе цитохрома Р450 с образованием токсичного метаболита N-ацетил-парабензохинонимина, токсичность которого устраняется глутатионом, с последующим выведением с мочой или желчью. Часть метаболита, не подвергшаяся конъюгации, может связываться с различными структурами гепатоцита и вызывать повреждение клеток. При использовании препарата в рекомендованных терапевтических дозах парацетамол имеет хороший профиль переносимости и не вызывает побочных эффектов. Однако употребление больших доз препарата – взрослыми в разовой дозе 7,5–10 г или в суточной дозе 4–8 г в течение нескольких дней – вызывает истощение запасов глутатиона и, как следствие, накопление токсичного метаболита. Гепатотоксичность парацетамола увеличивается также на фоне злоупотребления алкоголем, что вызвано, с одной стороны, усилением активности цитохрома Р450 и увеличением образования токсичного метаболита, с другой – снижением запасов глутатиона. Гепатотоксичность парацетамола может дополнительно усиливаться при белково-энергетической недостаточности, ожирении, сахарном диабете [28, 31].

Возможно генетически детерминированное изменение активности изофермента цитохрома Р450, поэтому необходимо с осторожностью назначать парацетамол лицам с семейным анамнезом гепатотоксических реакций. Клинически поражение печени, вызванное препаратом, обычно проявляется при развитии острого гепатоцеллюлярного некроза, т.е. через 2–5 дней после приема парацетамола.

Хронический лекарственный гепатит. По клиническим проявлениям хронический лекарственный гепатит часто напоминает аутоиммунный гепатит. У части больных начало заболевания напоминает острый гепатит. Вначале появляются слабость, снижение аппетита, тошнота, рвота, боли в правом подреберье, затем появляется желтуха. Воз-

можно появление на коже телеангиэктазий, на ладонях – пальмарной эритемы. В биохимических анализах отмечаются повышение концентрации билирубина, активности трансаминаз, ЩФ, снижение протромбинового индекса, альбумина и др. Сохранение этих симптомов на протяжении 3 мес убедительно свидетельствует о формировании хронического лекарственного гепатита.

В других случаях возможны постепенное развитие заболевания, сохранение в течение длительного времени диспепсического и астенического синдромов. Возможны появление субиктеричности склер, тяжести в правом подреберье, повышение активности трансаминаз, ЩФ. При продолжении приема ЛС, вызвавшего гепатит, симптоматика, как правило, прогрессирует, а при отмене лекарства состояние больных улучшается. Хронический лекарственный гепатит может развиваться на фоне приема многих ЛС, например парацетамола, изониазида, диклофенака, метотрексата, азагиприна и др.

Стеатогепатит. Лекарственно-индуцированный стеатогепатит обычно развивается на фоне длительного приема ЛС, особенно кортикостероидов, синтетических эстрогенов, амиодарона, антагонистов кальция, противомаларийных препаратов, тамоксифена. Следует учитывать, что для развития лекарственно-индуцированного стеатогепатита необязательно наличие неалкогольной жировой болезни печени и ее предрасполагающих факторов – сахарного диабета, ожирения центрального генеза и дислипидемии, – в качестве фонового процесса. Гистологическая картина при этой разновидности ЛППП напоминает алкогольную болезнь печени или неалкогольный стеатогепатит.

Для диагностики возможного ЛППП необходимо прежде всего тщательно собрать лекарственный анамнез, в том числе о препаратах, используемых для самолечения (слабительные, противозачаточные, обезболивающие, БАД и др.). Следует обратить внимание на наличие временной связи между приемом препарата и появлением признаков заболевания, а также динамику состояния после отмены препарата [29].

Опасность повреждения печени БАД обусловлена несколькими факторами [1]:

1. БАД обычно состоят из множества компонентов, что делает практически невозможным определить конкретное вещество, ответственное за развитие патологической реакции.
2. Отсутствие какого-либо официального мониторинга нежелательных эффектов БАД.
3. Агрессивная маркетинговая политика производителей БАД.

Специфические диагностические тесты ЛППП в настоящее время отсутствуют, что делает необходимым тщательное клинико-лабораторное, инструментальное, а при возможности и морфологическое исследования с целью исключения других заболеваний печени. Ятрогенное происхождение поражения печени должно приниматься в расчет при возникновении любого гепатитоподобного состояния у больных среднего и пожилого возраста, в особенности у женщин. Более точно оценить вероятность лекарственного генеза данного процесса можно с помощью специальных систем диагностических критериев. В частности, международные критерии оценки ЛППП, выработанные на консенсусной конференции [33], предлагают оценивать следующие параметры:

1. Временной интервал между приемом препарата и развитием гепатотоксической реакции:
 - «предположительный» – от 5 до 90 дней;
 - «совместимый» – 90 дней.
2. Течение реакции после отмены препарата:
 - «очень предположительное» – снижение уровня печеночных ферментов на 50% от избыточного выше верхней границы нормы в течение 8 дней;

- «предположительное» – снижение уровня печеночных ферментов на 50% в течение 30 дней для гепатоцеллюлярного и 180 дней – для холестатического поражения.

3. Исключение альтернативной причины реакции путем тщательного обследования, включая биопсию печени.
4. Положительный ответ на повторное введение препарата (по крайней мере, повышение уровня ферментов в 2 раза), когда оно допустимо.

Реакцию расценивают как «связанную с препаратом» в случае, если она соответствует трем первым критериям или двум из первых трех и четвертому критерию.

Кроме того, для установления связи между приемом препарата и возникновением поражения печени возможно использовать шкалу CIOMS/RUCAM [36]. Данная шкала учитывает следующее: временной интервал от начала приема препарата до начала реакции, факторы риска, динамику состояния пациента после отмены препарата, сопутствующую медикаментозную терапию, исключение причин, не связанных с приемом ЛС, информацию о гепатотоксичности препарата, как в инструкции к ЛС, так и в различных публикациях, и ответ на повторное назначение препарата. Принцип применения шкалы заключается в суммировании баллов по указанным выше критериям. Данный алгоритм является стандартным инструментом для определения возможной гепатотоксичности препарата и в настоящее время признан наиболее надежным по сравнению с другими шкалами при диагностике ЛППП.

Лечение и профилактика

Начинать лечение ЛППП необходимо с отмены «препарата-виновника». Как правило, это не только способствует быстрому улучшению клинико-лабораторных данных, но и подтверждает лекарственный генез процесса. Однако на практике отменить препарат, вызвавший ЛППП, не всегда возможно в связи с невозможностью замены при лечении основного заболевания, например, злокачественных новообразований, туберкулеза, ревматических болезней или кардиальной патологии. К тому же вычлнить «препарат-виновник» из состава комплексной терапии зачастую не представляется возможным. Необходимо также исключить употребление алкоголя и по возможности отменить прием других гепатотоксичных ЛС. Диетические рекомендации могут быть ограничены диетой №5 по Певзнеру.

Строго доказанных данных в отношении эффективности различных методов лечения ЛППП в настоящее время крайне мало. В особенности скудными видятся возможности нейтрализации токсического действия препаратов специфическими антидотами. Единственным средством с подтвержденной эффективностью является N-ацетилцистеин. При остром отравлении парацетамолом показано введение данного препарата в дозе 140 мг/кг с последующим переходом на дозу 70 мг/кг каждые 4 ч перорально [1, 30, 37, 38].

При ЛППП разного генеза патогенетически обосновано использование гепатопротекторов. При легком или среднетяжелом течении заболевания назначают эссенциальные фосфолипиды (600 мг 3 раза в день внутрь во время еды), адеметионин (400–800 мг per os 2 раза в день) или урсодезокси-хололевую кислоту (13–15 мг/кг в сутки в 1 или 2–3 приема). При более тяжелых поражениях печени лечение целесообразно начинать с парентерального введения гепатопротекторов: адеметионин следует вводить в дозе 400–800 мг/сут в течение 1–2 нед с последующим переходом на прием внутрь по 800–1600 мг/сут. Эссенциальные фосфолипиды вводят внутривенно капельно или струйно медленно в дозе 500–2000 мг/сут в течение 1–2 нед с последующим назначением внутрь в дозе 1800–2700 мг/сут в течение 3–6 мес. При холестатических формах поражения показано назначение урсодезокси-хололевой кислоты [2, 39].

Помимо этого проводится *синдромальная терапия*, направленная на дезинтоксикацию, коррекцию водно-элек-

тролитных нарушений, стабилизацию гемодинамики, лечение острой почечной недостаточности и т.д. В частности, при выраженной желтухе и интоксикации показана инфузионная терапия 5–10% раствором глюкозы и кристаллоидами наряду с применением энтеросорбентов. Возможно внутривенное введение раствора альбумина, который в данном случае используется как дезинтоксикант [39].

В ряде случаев, особенно при наличии признаков активного воспаления в печени и при возникновении тяжелых аллергических реакций, необходимо назначение *глюкокортикостероидов* в дозе 30–35 мг/сут с постепенным снижением дозы до нормализации биохимических показателей и регресса клинической симптоматики.

Для профилактики ЛПП можно руководствоваться следующими рекомендациями [35, 38]:

1. Строго соблюдать инструкции по применению препаратов.
2. Назначать ЛС с учетом показаний, лекарственных взаимодействий и в соответствии с принципом разумной достаточности.
3. Не назначать ЛС, на которые в анамнезе отмечалась неблагоприятная реакция.
4. Отдавать предпочтение препаратам без выраженной гепатотоксичности у пациентов с факторами риска медикаментозного поражения печени.
5. Мониторировать побочные эффекты препаратов с установленной гепатотоксичностью (исследование активности АЛТ, АСТ, ЩФ ежемесячно в первые полгода лечения).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Буторова Л.И., Калинин А.В., Логинов А.Ф. Лекарственные поражения печени: Учебно-методическое пособие. М.: Институт усовершенствования врачей ФГУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова», 2010. [Butorova L.I., Kalinin A.V., Loginov A.F. *Lekarstvennyye porazheniia pecheni: Uchebno-metodicheskoe posobie*. Moscow: Institut usovershenstvovaniia vrachei FGU "NMKhTs im. N.I.Pirogova", 2010 (in Russian).]
2. Fisher K, Vuppalanchi R, Saxena R. Drug-induced liver injury. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139 (7): 876–87.
3. Chen M, Suzuki A, Borlak J et al. Drug-induced liver injury: interactions between drug properties and host factors. *J Hepatol* 2015; 63 (2): 503–14.
4. Larson AM. Drug-induced liver injury. 2015. <http://www.uptodate.com/contents/drug-induced-liver-injury>
5. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (Часть 1-я). Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012; 3: 38–48. [Galimova S.F. *Lekarstvennyye porazheniia pecheni (Chast' 1-ia)*. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2012; 3: 38–48 (in Russian).]
6. Баласанянц Г.С. Гепатотоксические реакции и гепатопротективная терапия во фтизиатрии. Туберкулез и болезни легких. 2015; 8: 48–52. [Balasaniants G.S. *Gepatotoksicheskie reaktsii i hepatoprotektivnaia terapiia vo ftiziatrii. Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2015; 8: 48–52 (in Russian).]
7. Мордык А.В., Иванова О.Г., Нагибина Л.А. и др. Лекарственные поражения печени и их лечение в клинике туберкулеза. Туберкулез и болезни легких. 2015; 9: 47–53. [Mordyk A.V., Ivanova O.G., Nagibina L.A. et al. *Lekarstvennyye porazheniia pecheni i ikh lechenie v klinike tuberkuleza. Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2015; 9: 47–53 (in Russian).]
8. Иванова Д. Лекарственное поражение печени на фоне противотуберкулезной химиотерапии: вопросы эпидемиологии, диагностический подход. Медицинский альянс. 2015; 1: 98–99. [Ivanova D. *Lekarstvennoe porazhenie pecheni na fone protivotuberkuleznoi khimioterapii: voprosy epidemiologii, diagnosticheskii podkhod. Meditsinskii al'ians*. 2015; 1: 98–99 (in Russian).]
9. Королева М.В. Новые возможности профилактики и лечения лекарственного поражения печени у больных туберкулезом. В кн.: Боткинские чтения. Всероссийская научно-практическая конференция: сборник тезисов. 2017; с. 139–41. [Koroleva M.V. *Novye vozmozhnosti profilaktiki i lecheniia lekarstvennogo porazheniia pecheni u bol'nykh tuberkulezom*. V kn.: Botkinskie chteniia. Vserossiiskaia nauchno-prakticheskaiia konferentsiia: sbornik tezisov. 2017; s. 139–41 (in Russian).]
10. Боровнева Е.А., Столярова Т.А., Брашко О.Н. и др. Хроническое лекарственное поражение печени, индуцированное приемом амоксицилина клавуланата и ибупрофена (случай из клинической практики). Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2018; 1: 43–7. [Borovneva E.A., Stoliarova T.A., Brashko O.N. et al. *Khronicheskoe lekarstvennoe porazhenie pecheni, induitsirovannoe priemom amoksisitsilina klavulanata i ibuprofena (sluchai iz klinicheskoi praktiki)*. *Gastroenterologia Sankt-Peterburga*. 2018; 1: 43–7 (in Russian).]
11. Дворецкий Л.И., Ковалевская А.Н., Колендо С.Е., Сергеева Е.В. Поражение легких и печени при лечении парацетамолом. Архив внутренней медицины. 2016; 6 (4): 58–64. [Dvoretskii L.I., Kovalevskaia A.N., Kolendo S.E., Sergeeva E.V. *Porazhenie legkikh i pecheni pri lechenii parasetamolom. Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2016; 6 (4): 58–64 (in Russian).]
12. Новиков П.И., Бурневич Э.З., Тихонова Н.Ю., Моисеев С.В. Гепатотоксичность противоревматических лекарственных препаратов. Клиническая фармакология и терапия. 2013; 5: 56–60. [Novikov P.I., Burnevich E.Z., Tikhonova N.Yu., Moiseev S.V. *Gepatotoksichnost' protivorevmaticheskikh lekarstvennykh preparatov. Klin. farmakologiya i terapiia*. 2013; 5: 56–60 (in Russian).]
13. Трухан Д.И. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата с позиций профилактики НПВП-гастропатии и лекарственной безопасности. Consilium Medicum. 2014; 8: 14–9. [Trukhan D.I. *Выбор nesteroidnogo protivovospalitel'nogo preparata s pozitsii profilaktiki NPVP-gastropatii i lekarstvennoi bezopasnosti. Consilium Medicum*. 2014; 8: 14–9 (in Russian).]
14. Касимова А.Р., Филиппова А.Ф., Колбин А.С. Гепатотоксичность новых оральных антикоагулянтов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 14 (4): 621–8. [Kasimova A.R., Filippova A.F., Kolbin A.S. *Gepatotoksichnost' novykh oral'nykh antikoagulyantov. Ratsional'naiia farmakoterapiia v kardiologii*. 2018; 14 (4): 621–8 (in Russian).]
15. Буевверов А.О., Богомолов П.О., Буевверова Е.Л. Гепатотоксичность антибактериальных препаратов в терапевтической практике. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2015; 3: 207–16. [Bueverov A.O., Bogomolov P.O., Bueverova E.L. *Gepatotoksichnost' antibakterial'nykh preparatov v terapevicheskoi praktike. Klin. mikrobiologiya i antimikrobnaiia khimioterapiia*. 2015; 3: 207–16 (in Russian).]
16. Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Дятчина Л.И. и др. Лекарственные поражения печени при назначении современных схем полихимиотерапии и пути их преодоления. В кн.: Улучшение качества первичной медицинской помощи через призму подготовки высокопрофессиональных врачебных кадров: акценты на профилактику, раннюю диагностику и рациональную лекарственную терапию. Сборник статей V конгресса врачей первичного звена здравоохранения Юга России, XI конференции врачей общей практики (семейных врачей) Юга России. 2016; с. 332–5. [Shatokhin Yu.V., Snezhko I.V., Dyatchina L.I. et al. *Lekarstvennyye porazheniia pecheni pri naznachenii sovremennykh skhem polikhimioterapii i puti ikh preodoleniia*. V kn.: Uluchshenie kachestva pervichnoi meditsinskoi pomoshchi cherez prizmu podgotovki vysokoprofessional'nykh vrachebnykh kadrov: aktsenty na profilaktiku, ranniuiu diagnostiku i ratsional'nuiu lekarstvennuiu terapiiu. Sbornik statei V kongressa vrachei pervichnogo zvena zdravookhraneniia Iuga Rossii, XI konferentsii vrachei obshchei praktiki (semeinykh vrachei) Iuga Rossii. 2016; s. 332–5 (in Russian).]
17. Калачнюк Т.Н. Проблема лекарственного гепатита на фоне приема пероральных контрацептивов. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2016; 1–2: M13–M13c. [Kalachniuk T.N. *Problema lekarstvennogo hepatita na fone priema peroral'nykh kontratseptivov. Gastroenterologia Sankt-Peterburga*. 2016; 1–2: M13–M13c (in Russian).]
18. Alempijevic T, Zec S, Milosavljevic T. Drug-induced liver injury: Do we know everything? *World J Hepatol* 2017; 9 (10): 491–502.
19. Reuben A, Koch DG, Lee WM. Acute Liver Failure Study Group. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010; 52 (6): 2065–76.
20. Navarro VJ, Barnhart HX, Bonkovsky HL et al. The rising burden of herbal and dietary supplement induced hepatotoxicity in the USA. *Hepatology* 2013; 58 (Suppl. 1): S264A.
21. Suk KT, Kim DJ, Kim CH et al. A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1380–7.
22. Wai CT, Tan BH, Chan CL et al. Drug-induced liver injury at an Asian center: A prospective study. *Liver Int* 2007; 27: 465–74.
23. Zhou Y, Yang L, Liao Z et al. Epidemiology of drug-induced liver injury in China: A systematic analysis of the Chinese literature including 21,789 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 825–9.
24. Максимов М.Л., Симакова С.А. Обзор случаев развития острой печеночной недостаточности вследствие приема биологически активных добавок. Безопасность и риск фармакотерапии. 2018; 6 (2): 68–77. [Maksimov M.L., Simakova S.A. *Obzor sluchaev razvitiia ostroi pechenochnoi nedostatochnosti vsledstvie priema biologicheskii aktivnykh dobavok. Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2018; 6 (2): 68–77 (in Russian).]
25. Björnsson ES. Hepatotoxicity by drugs: the most common implicated agents. *Int J Mol Sci* 2016; 17 (2): 224.
26. Dara L, Liu Z, Kaplowitz N. Mechanisms of adaptation and progression in idiosyncratic drug induced liver injury, clinical implications. *Liver Int* 2016; 36 (2): 158–65.
27. Weng Z, Wang K, Li H, Shi Q. A comprehensive study of the association between drug hepatotoxicity and daily dose, liver metabolism, and lipophilicity using 975 oral medications. *Oncotarget* 2015; 6 (19): 17031–8.

28. Björnsson ES. Risk of drug-induced liver injury from tumor necrosis factor antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13 (3): 602–8.
29. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Печень, желчевыводящие пути, поджелудочная железа: учебное пособие. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
[Roitberg G.E., Strutyanski A.V. Vnutrennie bolezni. Pechen', zhelcheyvodiashchie puti, podzheleduchnaia zheleza: uchebnoe posobie. Moscow: MEDpress-inform, 2013 (in Russian).]
30. Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Кондрашина Э.А. и др. Лекарственные поражения печени. Клинические рекомендации для врачей. СПб.: Санкт-Петербургское общество гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов, 2017.
[Raikhel'son K.L., Pal'gova L.K., Kondrashina E.A. et al. Lekarstvennye porazheniia pecheni. Klinicheskie rekomendatsii dlia vrachei. Saint Petersburg: Sankt-Peterburgskoe obshchestvo gastroenterologov, gepatologov i dietologov, 2017 (in Russian).]
31. Логинов А.Ф., Буторова Л.И., Логинов В.А. Лекарственные поражения печени: диагностика, лечение. *Рос. мед. журн.* 2016; 11: 721–7.
[Loginov A.F., Butorova L.I., Loginov V.A. Lekarstvennye porazheniia pecheni: diagnostika, lechenie. Ros. med. zhurn. 2016; 11: 721–7 (in Russian).]
32. Björnsson ES. Categorization of drugs implicated in causing liver injury: critical assessment based upon published case reports. *Hepatol* 2016; 63 (2): 590–603.
33. Teoh NC, Farrell GC. Hepatotoxicity associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Liver Dis* 2003; 7 (2): 401–13.
34. Stine JG, Lewis JH. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10 (4): 517–36.
35. Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Идиосинкразические лекарственные поражения печени: диагностика и лечение. *Мед. совет.* 2017; 5: 100–7.
[Pimanov S.I., Makarenko E.V. Idiosinkrazicheskie lekarstvennye porazheniia pecheni: diagnostika i lechenie. Med. sovet. 2017; 5: 100–7 (in Russian).]
36. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1323–30.
37. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (Часть 2-я). *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014; 1: 21–8.
[Galimova S.F. Lekarstvennye porazheniia pecheni (Chast' 2-ia). Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2014; 1: 21–8 (in Russian).]
38. Aithal GP. Pharmacogenetic testing in idiosyncratic drug-induced liver injury: current role in clinical practice. *Liver Int* 2015; 35 (7): 1801–8.
39. Mohankumar N, Ranjan P, Kumari A. Drug-induced liver injury: diagnosing (and treating) it early. *J Fam Pract* 2015; 64 (10): 634–44.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Коренская Екатерина Геннадьевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: ekaterinak-80@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1539-4984>

Парамонова Ольга Владиславовна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: Stella243@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1539-4984>

Ekaterina G. Korenskaya – Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. E-mail: ekaterinak-80@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1539-4984>

Olga V. Paramonova – Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. E-mail: Stella243@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1539-4984>

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.05.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2019