

Лекарственные поражения печени: диагностика, лечение

К.м.н. А.Ф. Логинов¹, к.м.н. Л.И. Буторова², к.м.н. В.А. Логинов³

¹Институт усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

²ФГОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

³ФГБУ «Поликлиника № 2» Управления делами Президента РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Лекарственные поражения печени (ЛПП) – разнородная группа клинико-морфологических вариантов повреждения печени на фоне приема медикаментов по медицинским показаниям в обычных терапевтических дозах вследствие как прямого токсического (обычно предсказуемого), так и токсико-иммунологического (идиосинкразического) или аллергического типов воздействий. Спектр клинических проявлений заболеваний печени, вызванных лекарственными веществами, чрезвычайно разнообразен, эти проявления часто имеют сходство с «классическими» формами печеночных болезней. Основу диагностики составляет тщательно собранный анамнез о применяющихся лекарственных средствах. При длительном приеме гепатотоксичных медикаментов при умеренной степени поражения печени целесообразен прием гепатопротективных средств с самого начала лекарственной терапии.

В большинстве случаев для предупреждения ЛПП (одновременно с первого дня приема препарата с известным гепатоповреждающим действием) или для лечения диагностированного ЛПП умеренной и легкой степени тяжести достаточно приема гепатопротективного силимаринсодержащего препарата с высокой биодоступностью (Легалон), подавляющего процессы фиброгенеза, способствующего восстановлению собственных антиоксидантных систем печени, обладающего противовоспалительным, регенеративным и метаболическим эффектами. Длительность терапии – в течение всего времени приема гепатотропного агента.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, гепатопротекторы, силибинин, Легалон.

Для цитирования: Логинов А.Ф., Буторова Л.И., Логинов В.А. Лекарственные поражения печени: диагностика, лечение // РМЖ. Гастроэнтерология. 2016. № 11. С. 721–727.

Drug-induced liver injury: diagnosis and treatment

Loginov A.F.¹, Butorova L.I.², Loginov V.A.³

ABSTRACT

¹Faculty of Postgraduate Education, N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

³Outpatient Clinic No. 2 of the Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Drug-induced liver injury (DILI) is a heterogeneous group of clinical morphological variants of liver damage caused by the drugs in recommended standard therapeutic doses due to the direct toxic (usually predictable), toxic immunological (idiosyncratic) or allergic effect. The range of clinical presentations is wide and often similar to "classic" liver disorders. The diagnosis is based on a detailed history of the drugs used by a patient. Patients with moderate liver damage undergoing long-term treatment with hepatotoxic drugs in outpatient care units should take silymarin to protect their liver against pharmaceuticals as early as possible.

In most cases, hepatoprotective silymarin-containing drug with high bioavailability (Legalon) effectively prevents liver damage (in patients receiving drugs with known hepatotoxic properties) or treats verified mild-to-moderate DILI. This agent inhibits liver fibrosis, recovers intrinsic liver antioxidant systems, and provides anti-inflammatory, regenerative, and metabolic effects. Legalon should be taken throughout the treatment with hepatotoxic drug.

Key words: drug-induced liver injury, hepatoprotector, silybin, Legalon.

For citation: Loginov A.F., Butorova L.I., Loginov V.A. Drug-induced liver injury: diagnosis and treatment // RMJ. Gastroenterology. 2016. № 11. P. 721–727.

В последние годы существенно возросло значение лекарственных поражений печени (ЛПП), с этой проблемой сталкиваются врачи всех специальностей. Сложность диагностики ЛПП заключается в том, что клинико-лабораторные проявления и гистологические признаки могут «симулировать» другие заболевания печени или накладываться на уже имеющиеся вирусные и/или алкогольные повреждения печени. В то же время ЛПП необходимо диагностировать в более ранние сроки, т. к. продолжающийся прием лекарственных препаратов способен многократно усилить тяжесть клинических проявлений и существенно повлиять на исход заболевания в целом.

По мнению А.О. Буеверова [1], «истинная распространенность лекарственных поражений печени остается и, по-видимому, останется неизвестной, однако можно констатировать, что в клинической практике данный диагноз формулируется неоправданно редко. Это обусловлено несколькими факторами, среди которых наиболее важное значение имеют:

- 1) нежелание пациента сообщать о приеме некоторых препаратов (антидепрессантов, нейролептиков и др.);
- 2) нежелание врачей документировать ятрогенные заболевания.

Общие факторы, предрасполагающие к появлению ЛПП, следующие:

- 1) назначение лекарственных средств в высоких дозах;
- 2) дозирование препарата без учета индивидуальных особенностей больного;
- 3) длительное лечение;
- 4) полипрагмазия;
- 5) заболевания печени любой этиологии;
- 6) фоновые системные заболевания (особенно заболевания почек).

Zimmerman в 1978 г. предложил относить вещества, вызывающие поражение печени, к одной из 2-х групп: 1) облигатные гепатотоксиканты и 2) повреждающие орган лишь у чувствительных индивидов (идиосинкразические) [2].

Облигатные гепатотоксиканты вызывают предсказуемый дозозависимый эффект, как правило, воспроизводимый в опытах на экспериментальных животных.

У небольшой части людей лекарственные вещества, не проявляющие свойства гепатотоксикантов в эксперименте, тем не менее вызывают поражения печени. В основе явления лежат генетически детерминированные особенности метаболизма ксенобиотиков и иные причины повышенной восприимчивости организма к лекарственному веществу. Этот вид патологии не воспроизводится в эксперименте и не носит дозозависимый характер. Критерии, позволяющие различить эти формы, представлены в таблице 1. Но на практике четко провести различия между прямой гепатотоксичностью и идиосинкразией удается не всегда. Более того, у восприимчивых больных некоторые лекарственные соединения, которые прежде причисляли к аллергенам, по видимому, непосредственно повреждают мембраны гепатоцитов через промежуточные токсические метаболиты.

Токсическое вещество может непосредственно воздействовать на структуру гепатоцита (метаболит парацетамола – N-ацетил-р-бензохинон) и/или оказывать опосредованное влияние на специфические метаболические реакции (например, торможение синтеза белка при применении цитостатических антибиотиков). Большинство прямых гепатотоксикантов вызывают дозозависимый некроз печени, часто при наличии влияний на другие органы (почки). Классическим препаратом с облигатным гепатотоксическим действием является парацетамол.

Основу токсического действия лекарственных веществ на печень составляют повреждения гепатоцитов. Механизмы, лежащие в основе гепатоцитотоксического действия лекарственных веществ (табл. 2), тесно связаны между собой, часто утяжеляют действие друг друга по типу «порочного круга».

Спектр клинических проявлений заболеваний печени, вызванных лекарствами, может быть чрезвычайно разнообразным, однако наиболее часто встречаются острые поражения по типу гепатита (приблизительно в 80% случаев). Хроническое ЛПП может быть самостоятельным заболеванием (например, при многолетнем приеме метилдофы), но обычно развивается как исход острого патологического процесса (при длительном поступлении лекарств или их комбинации).

Тяжесть течения лекарственно-индуцированных заболеваний печени варьирует от бессимптомного повышения уровня трансаминаз до развития фульминантной печеночной недостаточности (ФПН).

Помимо симптомов, характерных для заболеваний печени (желтуха, кожный зуд, «печеночные знаки», кровоточивость, увеличение печени и болезненность при ее пальпации), часто наблюдаются проявления общего характера (тошнота, абдоминальный дискомфорт, снижение аппетита, общая слабость, понижение трудоспособности). Хотя возможно развитие острой печеночной недостаточности, тем не менее в большинстве случаев лекарственные реакции – транзиторные и разрешаются самопроизвольно.

Латентный период при использовании гепатотоксичных дозозависимых препаратов, как правило, короткий (патологические проявления развиваются в пределах 48 ч от начала приема). В зависимости от степени повышения уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) острое повреждение печени классифицируют как гепатоцеллюлярное (цитолитическое), холестатическое или смешанное, сочетающее признаки холестаза и цитолиза (табл. 3).

Чаще, в 2/3 случаев, встречается гепатоцеллюлярный тип повреждения. Повышение активности АЛТ до 5 раз по сравнению с верхней границей нормы рассматривается как умеренная гиперферментемия; в 6–10 раз – как гиперферментемия средней степени, более чем в 10 раз – как высокая. При лекарственно-индуцированных заболеваниях печени повышение уровня АЛТ является наиболее чувствительным тестом ранней диагностики. При митохондриальных гепатоцитопатиях значительно повышается активность аспартатаминотрансферазы (АСТ). В зависимости от основного типа поражения печени клинические симптомы и изменения биохимических показателей могут варьировать в широких пределах.

Острый лекарственный гепатит разной степени тяжести, пожалуй, представляет собой наиболее часто встречающееся повреждение печени, вызванное лекарст-

Таблица 1. Токсические и идиосинкразические поражения печени при действии лекарственных веществ

Параметры	Токсическое поражение печени	Идиосинкразическое поражение печени
Предсказуемость	Да	Нет
Зависимость от дозы	Да	Нет
Воспроизводимость в экспериментах на животных	Да	Нет
Поражение других органов	Возможны	Очень редко
Основной патогенетический механизм	Дозозависимое образование токсических метаболитов	Иммунные нарушения
Примеры лекарственных средств по основному гепатотоксическому действию	Парацетамол, аспирин, тетрациклины, гризеофульвин, амиадарон, эстрогены, анаболические гормоны, меркаптопурин, метотрексат, полусинтетические пенициллины, цитостатические антибиотики	Эритромицин, изониазид, галотан, хлорпромазин

венными средствами. Как правило, он обусловлен реакциями идиосинкразии, риск развития лекарственного гепатита повышается при длительном и многократном применении препарата. В клинической картине в продромальном периоде преобладают диспепсические нарушения, астенический, аллергический синдромы. С развитием желтушного периода отмечаются потемнение мочи и осветление кала, выявляются увеличение и болезненность печени. Повышение аминотрансферазной активности и уровня ЩФ находится в прямой зависимости от цитолиза и распространения некроза печени. Увеличивается уровень γ -глобулинов в сыворотке. При отмене лекарственного препарата регресс клинической симптоматики происходит достаточно быстро. В ряде случаев лекарственный гепатит несет опасность ФПН, смертность при которой может достигать 70%. Острый лекарственный гепатит описан при назначении противотуберкулезных агентов (в особенности изониазида), аминогликозидов (стрептомицин, амикацин, рифампицин), гипотензивных препаратов (метилдофа, атенолол, метопролол, лабетолол, ацебутолол, эналаприл, верапамил), противогрибковых средств (кетоназол, флуконазол), антиандрогенных препаратов (флутамид), такрина (обратимый ингибитор холинэстеразы, применяемый при болезни Альцгеймера), клоназепама (противосудорожное средство) [3, 4].

Стеатогепатит. Кортикостероиды, тамоксифен и эстрогены могут выступать в качестве «пусковых» факторов стеатогепатита у предрасположенных лиц, например, больных диабетом, ожирением центрального происхождения или гипертриглицеридемией. Лекарственно-индуцированный стеатогепатит обычно развивается на фоне длительной фармакотерапии (более 6 мес.) и, по-видимому, связан с кумуляцией препаратов. Острые жировые изменения печени могут вызывать тетрациклины, НПВС, а также кортикостероиды, вальпроевая кислота и противоопухолевые препараты. Особенностью стеатогепатита, вызванного некоторыми лекарственными средствами, является его продолжающееся прогрессирование после отмены препарата.

Хронический лекарственный гепатит могут вызывать также повторные назначения нитрофуранов при рецидивирующей мочевой инфекции, клонидин, фенофибрат (гиполипидемическое средство), изониазид (туберкулостатик), папаверин, миноциклин (антибиотик группы тетрациклинов) и дантролен (мышечный релаксант, применяется для устранения мышечных спазмов при церебральном параличе, рассеянном склерозе и травмах спинного мозга). Хронический лекарствен-

ный гепатит чаще развивается у лиц, хронически употребляющих алкоголь.

Острый холестаза описан при применении препаратов разных фармакологических групп, в т. ч. эстрогенов, анаболических стероидов, тамоксифена, нейролептиков (хлорпромазин), статинов, антибиотиков (эритромицин, оксипенициллины, фторхинолоны, амоксициллин/клавуланат), антиагрегантов (тиклопидин), антигистаминных (терфенадин) и противогрибковых средств (тербинафин), НПВП (нимесулид, ибупрофен), гипотензивных (ирберсартан) и антиаритмических препаратов (пропафенон) и др.

Изолированный гепатоцеллюлярный холестаза чаще наблюдается при применении половых гормонов и анаболических стероидов. Лекарственно-индуцированная холангиопатия (холестаза в мелких или междольевых протоках) может протекать остро и саморазрешаться после отмены препарата или, напротив, принимать затяжное течение, приводя к дуктопении, а иногда и билиарному циррозу.

Диагностика лекарственных поражений печени

Ранняя диагностика ЛПП представляет особую важность из-за высокого риска прогрессирования заболевания без отмены препарата. Возможность поражений такого рода учитывается при нарушении функции печени у пациентов, принимающих различные лекарственные препараты и препараты альтернативной медицины.

В связи с большим количеством малосимптомных лекарственно-ассоциированных заболеваний печени у больных, получающих гепатотоксичные лекарственные препараты, и при полипрагмазии целесообразно регулярно (не реже 1 р./2 нед., а при длительной терапии – 1 р./мес.) определять активность аминотрансфераз, ЩФ и уровень билирубина в сыворотке крови. Если активность трансаминаз повышена более чем в 3 раза, препарат отменяют. Альтернативой отмены препарата, а также при необходимости продолжения лечения гепатотоксичным препаратом, является снижение дозы гепатотоксиканта с приемом перорального гепатопротектора. Препаратов выбора в такой ситуации являются лекарства на основе силимарина (Легалон). Показание к немедленной отмене препарата – появление у больного лихорадки, сыпи или зуда.

Основу диагностики ЛПП составляет тщательно собранный анамнез о применяющихся лекарственных препаратах с оценкой длительности и дозы получаемых средств, вы-

Таблица 2. Основные механизмы, лежащие в основе цитотоксического действия лекарственных препаратов

Физико-химические механизмы гепатотоксичности	Иммунные механизмы гепатотоксичности
Активация свободно радикальных процессов. Повреждение плазматической и цитоплазматической мембран. Нарушение функций митохондрий. Нарушение внутриклеточного ионного гомеостаза. Дезагрегация рибосом и эндоплазматического ретикулаума.	Образование неоантигенов и аутоантител; функционирование киллерных лимфоцитов; синтез противовоспалительных цитокинов; активация системы комплемента

Таблица 3. Основные типы острых лекарственных поражений печени

Тип поражения	АЛТ	ЩФ	Соотношение АЛТ /ЩФ
Гепатоцеллюлярный	> 2	норма	Высокое (>5)
Холестатический	норма	> 2	Низкое (<2)
Смешанный	>2	>2	2–5

В случае гепатоцеллюлярного типа поражения отмена препарата приводит к улучшению биохимических показателей в среднем в течение 2-х нед.

При холестатическом или смешанном типах поражения положительная динамика может отсутствовать в течение 4-х нед. Биохимические сдвиги, существующие более длительное время, позволяют предположить наличие сопутствующего заболевания печени или новую этиологию имеющихся нарушений (вирусный, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз и т. д.).

яснением возможности их приема в прошлом. Следует обязательно уточнить ближайший анамнез, узнать, не имел ли место прием биологических активных добавок к пище. Они формально не являются лекарственными препаратами, однако обычно позиционируются в качестве средств лечения широкого спектра заболеваний, в т. ч. и болезней печени, при этом субстанции, входящие в состав подобных средств, нередко обладают выраженными гепатотоксичными свойствами (табл. 4).

Диагноз поражений печени, ассоциированных с лекарственными средствами, является в большинстве случаев диагнозом исключения. Вариант диагностического алгоритма представлен в таблице 5.

С помощью биохимических и иммунологических исследований, ультрасонографии (а в некоторых случаях и других методов лучевой диагностики) устанавливаются заболевания печени иной этиологии. Но следует помнить, что ЛПП может накладываться на «классическое» заболевание печени и изменять его течение. Попытка повторного воздействия лекарственного вещества недопустима по этическим соображениям. Диагноз подтверждается, если клинические симптомы, изменения биохимических показателей и гистологические признаки поражения печени исчезают или уменьшаются после прекращения приема лекарства. Биопсия печени может быть показана при подозрении на предшествующую патологию печени или при отсутствии нормализации биохимических показателей после отмены лекарственного препарата. Специфических гистологических изменений для ЛПП нет. Нередко обнаруживаются гранулемы, значительная примесь эозинофилов в воспалительном инфильтрате, четкая зона разграничения между участком некроза и непораженной паренхимы. При клинико-морфологических сопоставлениях обращает на себя внимание несоответствие выраженности и объема морфологических изменений с общим относительно удов-

летворительным состоянием пациента и умеренными сдвигами показателей печеночных тестов.

Лечение лекарственных повреждений печени

Первым шагом в лечении лекарственно-ассоциированных заболеваний печени должна быть отмена лекарственного средства. В большинстве случаев отмена «виновного» препарата достаточно быстро приводит к существенному улучшению клинико-лабораторных данных.

Но в практической работе это подчас очень сложная для врача задача, например, при проведении химиотерапии у онкологических больных, комплексного противотуберкулезного лечения или лечения нервно-психических заболеваний, болезней суставов, сердца и т. д. Кроме того, многокомпонентная терапия, представляющая собой комплекс потенциально гепатотоксических субстанций, нередко не позволяет конкретизировать вещество, вызвавшее патологическую реакцию.

В случае назначения врачом препарата с заведомо известным гепатотоксичным действием (парацетамол, химиотерапевтические средства) или повторного назначения курса медикаментозного лечения, при котором ранее отмечались отрицательные биохимические изменения печеночных проб, с первого дня лечения в терапию включают гепатопротективные средства (флавоноиды расторопши) (табл. 6).

В некоторых случаях предупредить ЛПП можно путем коррекции доз применяемых лекарственных средств. Например, у лиц, хронически употребляющих алкоголь, доза парацетамола не должна превышать 2 г/сут. При реакциях гиперчувствительности следует избегать препаратов, способных вызывать перекрестные аллергические реакции, т. е. представителей той же химической группы, например, фенотиазинов, трициклических антидепрессантов, галогенированных анестетиков и т. д.

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований демонстрируют терапевтический эффект при лекарственно-ассоциированных заболеваниях печени некоторых препаратов из группы гепатопротекторов.

Само понятие «гепатопротекторы» по определению является нестрогим и достаточно произвольно трактуется разными специалистами. В наиболее распространенном понимании это класс препаратов, которые независимо от механизма действия повышают функциональную способность клеток печени к синтезу, дезинтоксикации и выведению различных биологических продуктов, поддерживают устойчивость гепатоцитов к различным патогенным воздействиям [5]. Цели назначения гепатопротекторов при лекарственно-индуцированных заболеваниях печени – восстановление и/или поддержание гомеостаза печеночных клеток.

В клинической практике прежних лет в качестве гепатопротекторов применялись самые разные препараты, многие из которых оказались малоэффективными и вышли из употребления. В настоящее время при лекарственно-ассоциированных заболеваниях печени преимущественно используются лекарства, представленные в таблице 6.

Основные требования к «идеальному» гепатопротектору были сформулированы R. Preisig:

- достаточно полная абсорбция;
- наличие эффекта первого прохождения через печень;
- выраженная способность связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений;

Таблица 4. Лекарственные растения с потенциальным гепатотоксичным действием

Растение	Возможный побочный эффект	Действующее вещество
Александрийский лист	Гепатит	Сенозид
Валериана	Гепатит	Алкилирующие агенты
Дубровник	Гепатит, цирроз	Флавоноиды
Жин Бу Хуан, плаум	Гепатит	Неизвестно
Зеленый чай	Гепатит	Катехин
Кава-кава	Гепатит, цирроз	Неизвестно
Карликовый дуб	Гепатит	Органические кислоты
Камбуча (чайный гриб)	Гепатит	Неизвестно
Мелисса болотная	Некроз печени	Пулегон
Мята болотная	Некроз печени	Пулегон
Окопник лекарственный	Веноокклюзионная болезнь, аденома, цирроз	Алкалоиды пирролизидина
Омела	Гепатит	Неизвестно
Сассафрас	Гепатит, рак печени	Сарфрол
Стеблелист	Гепатит	Неизвестно
Хамелеон белый	Гепатит	Неизвестно
Чистотел	Гепатит	Неизвестно
Шлемник	Некроз	Гликозиды

- возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление;
- подавление фиброгенеза;
- стимуляция регенерации печени;
- естественный метаболизм при патологии печени;
- экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;
- отсутствие токсичности.

В практике терапевта, имеющего чаще дело с проявлениями умеренной гепатотоксичности медикаментов, целесообразно использовать не инфузионные, а пероральные формы гепатопротекторов, не требующие пребывания пациентов даже в условиях дневного стационара. Такому условию лучше всего отвечает оригинальный препарат на основе расторопши, содержащие максимальное количество силимарина. Силимарин – общее название химически связанных изомеров флавонолигнана из плодов расторопши. Основными биофлавоноидами в силимарине являются: силибинин, силидианин, силикрестин, изосилибинин, среди которых силибинин обладает наибольшей биологической активностью. Полный спектр действий силимарина на примере оригинального препарата Легалон отражен в таблице 8. Многочисленные исследования доказали, что силибинин способствует значительному повышению содержания восстановленного глутатиона в печени, тем самым повышая защиту органа от окислительного стресса, поддерживая нормальную дезинтоксикационную функцию печени. Гепатопротективные свойства силимарина (силибинина) связаны не только с восстановлением собственных антиоксидантных систем печени. Силимарин и сам является антиоксидантом благодаря наличию в молекуле фенольной структуры. Силибинин связывает свободные радикалы в гепатоцитах и превращает их в менее агрессивные соединения. Тем самым прерывается процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) и не происходит дальнейшего разрушения клеточных структур. При этом он тормозит как образование малонового диальдегида – маркера оксидантного стресса, так и предотвращает действие ФНО- α на активацию реактивных форм кислорода, что также приводит к прерыванию процесса ПОЛ. Антиоксидантное действие силимарина и торможение реакций ПОЛ отчетливо продемонстрировано *in vitro*. Флавоноиды расторопши проявляют в 10 раз более высокую антиоксидантную активность, чем токоферол.

Механизм противовоспалительного действия силибинина связан с его способностью ингибировать липооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты с по-

давлением синтеза активных медиаторов воспаления, особенно лейкотриенов В-4 в купферовских клетках. В большом количестве экспериментов была показана способность силимарина подавлять активацию NF- κ B в клеточных культурах. NF- κ B – ключевой регулятор воспалительных и иммунных реакций, который, связываясь с ДНК, вызывает экспрессию генов.

Важной направленностью метаболического действия флавоноидов расторопши является способность активизировать синтез белков и фосфолипидов и поддерживать процесс регенерации гепатоцитов. Силибинин стимулирует в гепатоцитах активность ядерной РНК-полимеразы А, форсирует транскрипцию и скорость синтеза РНК, что, в свою очередь, приводит к увеличению количества рибосом и к активации биосинтеза структурных и функциональных белков.

Сравнительная характеристика силимаринсодержащих препаратов представлена в таблице 7.

Гепатопротектор Легалон, получаемый из плодов расторопши, включает максимальное количество силимарина и силибинина благодаря запатентованной технологии производства увеличения концентрации силибинина в лекарственном субстрате. Это позволяет достигнуть более высокой по сравнению с аналогичными препаратами биодоступности, т. е. удовлетворяет большинству требований, предъявляемых к гепатопротекторам.

При приеме внутрь препарат Легалон быстро растворяется и поступает в кишечник. После всасывания в кишке через систему воротной вены 85% силибинина через 45 мин поступает в печень и избирательно распределяется в гепатоцитах. В печени силимарин метаболизируется путем конъюгации, не образует активных метаболитов. 80% активного вещества при первом прохождении через печень выделяется с желчью в соединении с глюкуронами и сульфатами. Вследствие деконъюгации в кишечнике до 40% силимарина, выделившегося с желчью, вновь реабсорбируется и вступает в энтерогепатическую циркуляцию. Максимальная концентрация в желчи в 100 раз выше, чем в плазме. Концентрация силибинина после многократного приема стабилизируется, и препарат в организме не накапливается.

Регенеративный механизм действия Легалона обусловлен возможностью образования комплекса со стероидными цитоплазматическими рецепторами и транспортируется внутрь ядра клетки, где активирует РНК-полимеразу А. При этом силибинин не оказывает влияния на скорость редуп-

Таблица 5. Объем диагностических исследований при подозрении на лекарственно-индуцированное заболевание печени

I этап (поликлинический: участковый терапевт, гастроэнтеролог поликлиники)	II этап (стационарный: отделения терапевтического или гастроэнтерологического профиля)	III этап (гепатологический центр)
Изучение хронологии развития и регресса симптомов заболевания Общеклинический анализ крови, мочи Биохимический анализ крови (в динамике): АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин, ГГТП, общий белок, глюкоза, холестерин Протромбиновый индекс УЗИ брюшной полости ЭГДС HBsAg, anti HCV Рентгенография грудной клетки	Тщательное изучение лекарственного анамнеза Биохимический анализ крови: динамика маркеров цитолиза и холестаза, общий белок, альбумин, глюкоза, холинэстераза, железо Электрофорез белков сыворотки Иммуноглобулины КТ брюшной полости Колоноскопия (при холестазе) ЭРХПГ (при холестазе) Биопсия печени	HBsAg, anti HBs сумм., anti HBe IgM, HBeAg, anti HBe, HBV ДНК, anti HCV, HCV РНК, anti HDV, HDV РНК, anti CMV, CMV ДНК, anti EBV, EBV ДНК Сывороточный церулоплазмин, суточная экскреция меди с мочой Трансферрин углеводно-дефицитный Антитела: ANA, SMA, LKM-1, p-ANCA Допплерографическое сканирование сосудов печени Биопсия печени

ликации и транскрипции в измененных клетках с максимальным уровнем синтеза ДНК, что исключает возможность его пролиферативного действия.

Эксперты FDA¹ и EMEA² одобрили применение препарата Легалон в качестве гепатопротективного средства с доказанной способностью восстанавливать дезинтоксикационную функцию печени (табл. 8).

Легалон следует сопровождать лекарственную терапию с первых дней лечения, т. к., по данным многочисленных исследований, более ранний старт гепатопротективной защиты значительно снижает риск хронизации заболевания.

Препарат целесообразно применять у больных с ЛПП с клиническими и биохимическими признаками активности профилактическими курсами при необходимости длительного приема гепатотоксичных препаратов (например, цитостатиков, НПВП, антиаритмических средств, антидепрессантов, контрацептивов и т. д.), при вынужденной полипрагмазии (особая группа риска – женщины после 40 лет). Лекарственную терапию пациентам с указанием в анамнезе на диффузные заболевания печени любой этиологии или страдающим алкогольной и никотиновой зависимостью следует также проводить в сочетании с приемом Легалона. Работникам вредных химических производств рекомендуется профилактический прием препарата.

Способы применения:

1. При ЛПП с умеренно выраженным цитолитическим синдромом: по 70 мг 3 р./сут в течение 3–4 мес.

2. При тяжелых ЛПП: 140 мг 3 р./сут 3–4 нед., с переходом на поддерживающие дозы 70 мг 3 р./сут 3–4 мес.

3. При хронических интоксикациях печени (лекарствами, промышленными, бытовыми гепатотоксичными соединениями): по 70 мг 3 р./сут курсами по 3–4 мес. 2–3 р./год.

4. При необходимости медикаментозной терапии пациентам с диффузными заболеваниями печени любой этиологии: 140 мг 3 раза на время проведения лечения и далее по 70 мг в течение 3–4 мес.

5. Для профилактики ЛПП работникам вредных производств: по 70 мг длительно.

Лечение ЛПП остается традиционно трудной проблемой для практикующих врачей. Отмена гепатотоксичного препарата зачастую невозможна без создания непосредственной или отсроченной угрозы для жизни пациента, либо без существенного ухудшения качества его жизни. Вместе с тем широко известные данные о способности ткани печени к регенерации позволяют достаточно оптимистично оценивать перспективы и потенциальные возможности патогенетической терапии лекарственно-индуцированных повреждений печени гепатопротекторами.

Заключение

В печени происходит метаболизм большинства лекарственных препаратов. При заболеваниях печени любой этиологии, при длительном применении препаратов, полипрагмазии нарушается ее способность метаболизировать

лекарственные средства, поэтому при их назначении в обычных дозировках могут возникать неожиданные токсические реакции.

Таблица 6. Гепатопротекторы, используемые при лечении лекарственно-ассоциированных заболеваний печени

Препараты, содержащие флавоноиды расторопши (силимарин)
Препараты, содержащие урсодезоксихолевую кислоту
Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды
Препараты, содержащие адеметионин

Таблица 7. Сравнительная характеристика силимаринсодержащих препаратов

Торговое название	Содержание силимарина	Содержание силибинина	Дополнительные компоненты
Легалон 70	70 мг	54 мг (77%)	
Легалон 140	140 мг	108 мг (77%)	
Карсил	35 мг	не определено	Вспомогательные вещества
Гепабене	50 мг	22 мг (44%)	Сухой экстракт дьямянки лекарственной
Сибектан	30 мг	нет указаний	Сухой экстракт из пижмы, зверобоя и березы

Таблица 8. Фармакологические свойства препарата Легалон, обуславливающие терапевтический эффект при лекарственно-индуцированных заболеваниях печени

Дезинтоксикационный	– снижает концентрацию токсических метаболитов; – ускоряет инактивацию токсических метаболитов глутатионом; – стимулирует реакции конъюгации метаболитов с глюкуроновой кислотой; – облегчает элиминацию метаболитов и конъюгатов
Антиоксидантный	– восстанавливает запасы эндогенных антиоксидантов (глутатиона); – связывает свободные радикалы; – ингибирует перекисное окисление липидов
Противовоспалительный	– ингибирует ферменты, участвующие в синтезе провоспалительных факторов: липооксигеназу (лейкотриены); – циклооксигеназу (ПГЕ2) – ФНО-α; – подавляет активацию NF-κB – регулятора воспалительно-иммунных реакций
– Мембраностабилизирующий	– тормозит абсорбцию токсинов через мембраны клетки; – конкурентно замещает токсины на мембране; – поддерживает внутриклеточный ионный гомеостаз (препятствует повышению концентрации Ca ²⁺); – обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами
Регенеративный	– стимулирует синтез структурных и функциональных белков; – активизирует синтез фосфолипидов; – ускоряет регенерацию поврежденных гепатоцитов
Антифиброзный	– снижает коллагенообразование; – предотвращает действие ФНО-α на клетки Купфера; – ингибирует активацию звездчатых клеток; – подавляет прогрессирование воспалительных и иммунных реакций

¹ Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA, Food and Drug Administration) – правительственное агентство, подчиненное Министерству здравоохранения США.

² Европейское агентство лекарственных средств (EMA, European Medicines Agency) – агентство по оценке лекарственных препаратов на их соответствие требованиям, изложенным в Европейской фармакопее.

Возможность токсических эффектов лекарственных препаратов всегда следует учитывать при дифференциальной диагностике печеночной недостаточности, желтухи, повышении уровня трансаминаз. К изолированному повышению маркеров цитолиза на фоне приема лекарств необходимо относиться с большой настороженностью, т. к. это может свидетельствовать о развитии лекарственной патологии печени.

Выявление лекарственных гепатитов по-прежнему остается одной из самых трудных задач медицины. Диагноз устанавливается редко и, как правило, на стадии желтухи или гепатомегалии. Спектр клинических проявлений заболеваний печени, вызванных лекарственными веществами, чрезвычайно разнообразен, эти проявления часто имеют сходство с «классическими» формами печеночных болезней. Основу диагностики составляет тщательно собранный анамнез о применяющихся лекарственных средствах.

Следует иметь в виду (в связи с большим количеством малосимптомных ЛПП), что у больных, получающих потенциально гепатотоксичные лекарственные препараты, целесообразно регулярно определять активность аминотрансфераз, ЩФ и уровень билирубина в сыворотке крови.

Для ускоренного восстановления структуры и функции печени используются гепатопротективные средства. Для амбулаторно-поликлинического звена целесообразно использовать пероральные формы медикаментов на основе силимарина с первого дня лекарственной терапии. Препаратом выбора из силимаринсодержащих гепатопротекторов является оригинальный гепатопротектор Легалон.

Литература

1. Буеверов А.О. Лекарственные поражения печени // *PMJ*. 2012. № 3. С. 107 [Bueverov A.O. Lekarstvennyye porazheniya pecheni // *RMZh*. 2012. № 3. S. 107 (in Russian)].
2. Zimmerman H.J. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure // *Hepatology*. 1995. Vol. 22. P. 767–773.
3. Белоусов Ю.Б. Лекарственные поражения печени, ассоциируемые с макролидами. Очевидна ли связь? // *PMJ*. 2011. № 18. С. 1118–1121 [Belousov Ju.B. Lekarstvennyye porazheniya pecheni, associiruemye s makrolidami. Ochevidna li svjaz' // *RMZh*. 2011. № 18. S. 1118–1121 (in Russian)].
4. Zuckerman J.M., Qamar F., Bono B.R. Review of macrolides (azithromycin, clarithromycin), ketolids (telithromycin) and glycyclines (tigecycline) // *Med Clin North Am*. 2011. Vol. 95. P. 761–791.
5. Выборных Д.Э., Кикта С.В. Лечение депрессий в гастроэнтерологической практике // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* 2010. № 6. С. 21–28 [Vybornyh D.Je., Kikta S.V. Lechenie depressij v gastrojenterologicheskoj praktike // *Klin. perspektivy gastrojenterol., gepatol.* 2010. № 6. S. 21–28 (in Russian)].
6. Казюлин А.Н. и др. Лекарственная гепатотоксичность при проведении противоопухолевой химиотерапии онкологических заболеваний и возможности ее коррекции // *Фарматека*. 2012. № 8. С. 1–7 [Kazulin A.N. i dr. Lekarstvennaja gepatotoksichnost' pri provedenii protivopuholevoj himioterapii onkologicheskix zabolovanij i vozmozhnosti ee korrekcii // *Farmateka*. 2012. № 8. S. 1–7 (in Russian)].
7. Буторова Л.И., Калинин А.В., Логинов А.Ф. Лекарственные поражения печени: Учебно-методическое пособие. М.: Институт усовершенствования врачей. ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова», 2010. 64 с. [Butorova L.I., Kalinin A.V., Loginov A.F. Lekarstvennyye porazheniya pecheni: Uchebno-metodicheskoe posobie. M.: Institut usovershenstvovaniya vrachej. FGBU «NMHC im. N.I. Pirogova», 2010. 64 s. (in Russian)].

Сделано в Германии

Легалон®

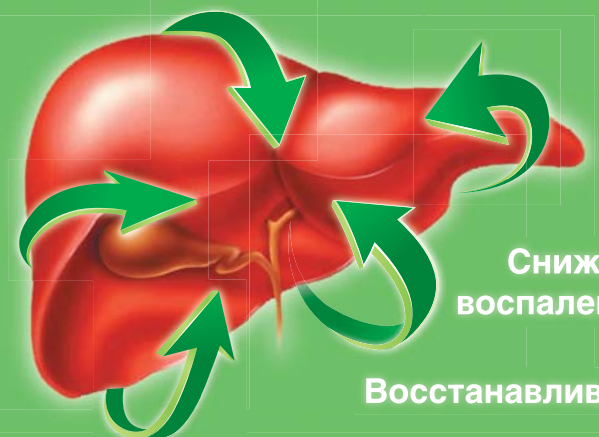
Силимарин

Для комплексной защиты и поддержки печени



5 эффектов Легалона®

Снижает нагрузку на печень при приеме лекарств, алкоголя и жирной пищи



Снижает воспаление

Восстанавливает

Защищает

Препятствует фиброзу

MEDA

Узнайте больше на www.legalon.ru