

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ВЫЗВАННОЕ ЛЕКАРСТВАМИ**М. М. Саидова**

Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

Ключевые слова: гепатотоксичность, лекарственное поражение печени, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза, ревматоидный артрит, лекарственные препараты.

Таянч сўзлар: гепатотоксиклик, дори воситасида жигар шикастланиши, аланин аминотрансфераза, аспарат аминотрансфераза (АСТ), ишқорий фосфатаза, ревматоид артрит, дорилар.

Key words: hepatotoxicity, drug-induced liver injury, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase, rheumatoid arthritis, drugs.

Печень, являющаяся самой крупной железой организма человека, обладает колоссальной биологической активностью, играя ведущую роль в важнейших биохимических процессах. Учитывая это, становится очевидным, что лекарственные повреждения органа, который вовлекается во многие патологические процессы, вызывают серьёзные нарушения метаболизма, иммунного ответа, детоксикации и антимикробной защиты.

ДОРИ- ДАРМОНЛАР ТАЪСИРИДА ЖИГАР ШИКАСТЛАНИШИ**М. М. Саидова**

Бухоро давлат тиббиёт институти, Бухоро, Ўзбекистон

Инсон танасининг энг катта беги бўлган жигар ўлкан биологик фаолликка ва асосий биокимёвий жараёнларда етакчи ўрин ўйнайди. Буни ҳисобга олган ҳолда, кўплаб патологик жараёнларда иштирок этадиган органга гиёҳванд моддалар томонидан етказилган зарар метаболизм, иммунитет реакцияси, детоксификация ва микробларга қарши ҳимоя қилишда жиддий бузилишларни келтириб чиқариши мумкин.

DRUG-INDUCED LIVER INJURY**М. М. Saidova**

Bukhara state medical institute, Bukhara, Uzbekistan

The liver, the largest gland of the human body, has an enormous biological activity, playing a leading role in the most important biochemical processes. Taking this into account, it becomes obvious that drug damage to the organ, which is involved in many pathological processes, causes serious violations of metabolism, immune response, detoxification and antimicrobial protection.

Введение. В обзоре литературы представлены современные данные о механизмах развития, особенностях патогенеза и морфологических проявлений лекарственного поражения печени. Проиллюстрированы цитотоксические поражения, приводящие к развитию острого или хронического гепатита, холестатические поражения, связанные со структурными изменениями элементов желчевыделительной системы или механизмов образования желчи. Описаны также морфологические особенности нарушения липидного обмена в гепатоцитах с развитием стеатоза печени и стеатогепатита [4, 5]. В ряде случаев воздействие медикаментов приводило к повреждению сосудистой сети печени, скоплению пигментов, развитию гранулем и фиброза печени. Медикаментозное поражение печени (ЛПП) представляет собой серьёзную проблему для пострадавших пациентов, а также для их медицинских работников. Это не только основная причина острой печеночной недостаточности в Узбекистане, но и важное значение при дифференциальной диагностике, когда у лиц с минимальными симптомами или без них выявляются аномальные биохимические показатели печени. В настоящее время не существует специального диагностического теста на ЛПП или средств, позволяющих с уверенностью выделить соответствующее лекарство среди многих принимаемых, так что врач должен эмпирическим путем решить, какое лечение, если такое имеется, следует прекратить или заменить при подозрении на ЛПП [2].

Хотя тяжелое идиосинкразическое лекарственное поражение печени (ЛПП) является редким событием, оно оказывает большое влияние на судьбу пострадавших пациентов и инкриминируемого препарата. Печеночный метаболизм лекарств, который происходит при образовании химически активных метаболитов в критических количествах, по-видимому, лежит в основе большинства случаев ЛПП. Генетический полиморфизм активирующих и детоксицирующих ферментов частично определяет степень клеточного стресса. Каскад событий, где патогенетическая значимость отдельных стадий, вероятно, варьируется от препарата к препарату, приводит к нарушению клеточного гомеостаза, митохондриальной дисфункции, активации путей, способствующих гибели клеток, и высвобождению модифици-

рованных лекарством макромолекул и /или сигналы опасности, которые инициируют врожденный и/или адаптивный иммунный ответ. Реакция пациента на начальную лекарственную клеточную дисфункцию определяет, происходит ли адаптация к лекарственному клеточному стрессу или ЛПП в одной из его многочисленных форм клинических проявлений [1,9]. Несмотря на то, что факторы риска развития ЛПП были идентифицированы, а многие патогенетические механизмы выяснены в модельных системах, идиосинкразические реакции на лекарства остаются непредсказуемыми. Тяжелое лекарственное поражение печени (ЛПП), приводящее к печеночной недостаточности, трансплантации или смерти, является редким событием, и, за некоторыми исключениями, является непредсказуемым и плохо изученным в отношении его патогенеза. Тем не менее, это представляет собой важную проблему для здоровья: хотя частота идиосинкразического ЛПП при приеме одобренных препаратов в терапевтических дозах относительно низка и оценивается от 1 на 10 000 до 1 на 100 000 пролеченных пациентов, каждый седьмой случай острой печеночной недостаточности обусловлен неблагоприятная лекарственная реакция и ЛПП стали основной причиной сверхсрочной трансплантации печени [3]. Это также наиболее распространенное нежелательное явление, которое останавливает разработку нового лекарства или приводит к отзыву одобренных лекарств с рынка. Из-за низкой заболеваемости ЛПП, гепатотоксический потенциал препарата обычно не распознается во время премаркетинговых испытаний и проявляется только после того, как препарат поступил на рынок и используется гораздо большим количеством пациентов, чем включено в клинические испытания [4, 5].

Более 1000 лекарств и растительных продуктов связаны с идиосинкразической гепатотоксичностью [7]. Идиосинкразия относится к индивидуальным различиям в реакции на раздражители из-за генетических факторов и факторов окружающей среды. Не все пролеченные пациенты реагируют на конкретное лекарство, и только у части из них развиваются тяжелые побочные эффекты. «Идиосинкразический» не означает, что он не зависит от дозы и не обязательно означает «редкий». скорее, это указывает на реакцию, которая может наблюдаться нерегулярно. Тем не менее, это редкое событие в клинической практике, потому что препараты, вызывающие идиосинкразический ЛПП с частотой, достаточно высокой, чтобы ее можно было обнаружить во время клинической разработки, обычно не попадают на рынок. В то время как традиционные фармакологические и токсикологические концепции сосредотачиваются на дозировании и эффектах у среднего пациента, необходимо сосредоточиться на необычных схемах обращения с лекарствами и ответных реакциях, т. е. на статистических выбросах, если вы хотите лучше понять, предотвратить и лечить идиосинкразические лекарственные реакции.

Клиническая картина и диагностика. Клиническая картина ЛПП может существенно различаться. Он может имитировать другие известные формы острых и хронических заболеваний печени, а тяжесть может варьироваться от бессимптомного повышения активности печеночных ферментов до фульминантной печеночной недостаточности. Несколько условно поражение печени классифицируют как гепатоцеллюлярное, смешанное или холестатическое в зависимости от соотношения аланинаминотрансферазы и щелочной фосфатазы [8]. Эти биомаркеры указывают на повреждение печени, но не являются специфическими для лекарственного поражения, которое часто остается диагнозом, основанным на исключении других известных причин острых или хронических заболеваний печени. Гистология, как правило, бесполезна в отношении возможной лекарственной этиологии, но может помочь исключить другие предполагаемые диагнозы. Диагностировать ЛПП с какой-либо степенью достоверности может быть сложно, и необходимо учитывать такие факторы, как временная связь между воздействием препарата и клиническими событиями, более или менее характерные паттерны клинической картины повреждения, связанного с конкретными препаратами, и эффекты снятия нагрузки. и - часто непреднамеренно - повторный вызов. Принимая во внимание, что многие препараты могут вызывать разные типы повреждений у разных людей, это еще больше усложняет процесс диагностики. Например, в недавнем отчете о 102 случаях поражения печени, ассоциированного с амоксициллином/клавулановой кислотой, которое, как обычно считается, представляет собой холестатический гепатит, в третьем случае имело место острое гепатоцеллюлярное поражение, еще треть была смешанной, а оставшаяся треть - холестатическим поражением [9]. Алгоритмы были разработаны,

чтобы помочь в оценке причинно-следственной связи, например Модель оценки причинности Русселя-Уклафа [10], но они отнюдь не совершенны и довольно сложны в использовании на практике, так что экспертное мнение остается золотым стандартом [11]. Усовершенствованный метод оценки причинно-следственной связи, основанный на проспективном реестре, разрабатывается группой экспертов, участвующих в многоцентровой Сети лекарственных повреждений печени [12].

Специфические диагностические тесты на ЛПП были предложены для отдельных лекарств, но они не являются общеприменимыми и общедоступными. Обнаружение циркулирующих аддуктов лекарство-белок может помочь в диагностике гепатотоксичности парацетамола, но также может присутствовать у здоровых людей, принимающих парацетамол [13]. Антитела против аддуктов лекарственного белка или ферментов, метаболизирующих лекарственные средства, могут быть обнаружены у пациентов с поражением печени, вызванным приемом некоторых лекарств, таких как диклофенак, тиениловая кислота, дигидралазин и галотан, но их диагностическая ценность не установлена. Тест трансформации лимфоцитов, при котором лимфоциты пациента культивируются в присутствии препарата, предположительно вызвавшего побочную реакцию, может помочь установить причинно-следственную связь в некоторых случаях ЛПП. Будь то метаболомика, протеомика,

Около 10% пациентов с тяжелым ЛПП, связанным с желтухой, либо умирают, либо нуждаются в трансплантации печени [14]. Когда пациент пережил эпизод тяжелого ЛПП, клинически значимое заболевание печени развивается редко. Однако особенно холестатический/смешанный тип поражения печени может иметь затяжное течение [15]. Приблизительно у 1%, в основном у пациентов с гепатоцеллюлярным типом ЛПП, в дальнейшем развивается криптогенный цирроз. Риск развития хронического заболевания печени, по-видимому, выше у пациентов, которые в течение более длительного времени лечились инкриминируемым препаратом. Продолжение лечения препаратом, который начал вызывать повреждение печени, может увеличить риск развития не только более тяжелого острого повреждения, но и хронического повреждения [6]. Около пятой части пациентов с хроническим заболеванием печени после эпизода ЛПП имеют добросовестный аутоиммунный гепатит [1, 5]. Причинно-следственную связь установить трудно, особенно потому, что криптогенный цирроз и аутоиммунный гепатит не являются редкими состояниями. Возможно, что повреждение печени, вызванное лекарственным средством, увеличивает восприимчивость к последующему развитию аутоиммунного гепатита и цирроза соответственно.

Факторы риска. Идиосинкразическая лекарственная реакция не означает, что она возникает независимо от дозы. На первый взгляд может показаться, что эти лекарственные реакции обычно возникают при рекомендуемых терапевтических, а не чрезмерно высоких дозах. Тем не менее, риск ЛПП частично определяется количеством вводимого препарата (т. е. суточной дозой). Данные из Швеции и США показывают, что независимо от принимаемого препарата три четверти случаев ЛПП связаны с приемом препаратов в рекомендуемых суточных дозах 50 мг и более, и только 9% случаев возникают при приеме препаратов в суточных дозах менее 10 мг [2]. Из 111 трансплантаций печени, выполненных по поводу печеночной недостаточности, вызванной пероральным рецептурным препаратом, отличным от парацетамола, 101 была проведена пациентам, принимавшим препарат в дозе >50 мг, 8 — пациентам, принимавшим препараты в дозах 11–49 мг, и только 2 у больных с препаратами, которые принимали в суточной дозе <10 мг [1,9]. Не только суточная доза, но и степень печеночного метаболизма является важным определяющим фактором риска повреждения печени. Из 200 наиболее часто назначаемых препаратов препараты с более чем 50% печеночным метаболизмом чаще приводили к повышению уровня трансаминаз более чем в три раза по сравнению с верхней границей нормы и печеночной недостаточности, чем препараты с небольшим печеночным метаболизмом или без него [2]. Эти наблюдения подтверждают гипотезу о том, что большинство случаев тяжелого ЛПП связано с образованием реактивных метаболитов и что только ограниченное и, таким образом, в целом нетоксичное количество реактивных метаболитов может образовываться при приеме препарата в суточной дозе 10 мг или меньше. [1]. Не только суточная доза, но и степень печеночного метаболизма является важным определяющим фактором риска повреждения печени. Из 200 наиболее часто назначаемых препаратов препараты с более чем 50% печеночным метаболизмом

чаще приводили к повышению уровня трансаминаз более чем в три раза по сравнению с верхней границей нормы и печеночной недостаточности, чем препараты с небольшим печеночным метаболизмом или без него. Эти наблюдения подтверждают гипотезу о том, что большинство случаев тяжелого ЛПП связано с образованием реактивных метаболитов и что только ограниченное и, таким образом, в целом нетоксичное количество реактивных метаболитов может образовываться при приеме препарата в суточной дозе 10 мг или меньше. [14]. 50% печеночный метаболизм чаще приводил к повышению уровня трансаминаз более чем в три раза по сравнению с верхней границей нормы и печеночной недостаточностью, чем препараты с небольшим печеночным метаболизмом или без него. Вопрос о том, увеличивает ли возраст и женский пол повышенный риск развития ЛПП, остается спорным. Недавние проспективные данные, собранные в Испании, показывают, что заболеваемость ЛПП не выше у женщин и не увеличивается с возрастом. Однако холестатическое повреждение может чаще возникать у мужчин старше 60 лет, а гепатоцеллюлярное повреждение может возникать чаще у молодых женщин [9]. В нескольких сообщениях указывается на повышенный риск связанного с изониазидом поражения печени у пациентов старше 60 лет (Tostmann et al. [12]). Возраст не был фактором риска в других сериях случаев, а в недавнем проспективном исследовании, включавшем 70 пациентов с острой печеночной недостаточностью, связанной с противотуберкулезной терапией, средний возраст составил 27 лет, при этом 70% пациентов были моложе 35 лет [2, 3]. Риск, если он есть, обусловленный возрастом, конечно, не исключает назначенной медикаментозной терапии. Пациенты с хроническими заболеваниями печени, как правило, не подвержены более высокому риску развития лекарственной интоксикации, травмы, за возможным исключением пациентов с вирусным гепатитом, которые могут быть более восприимчивы к противотуберкулезным и антиретровирусным препаратам [5]. Хотя у пациентов с хроническим заболеванием печени могут быть нарушены защитные механизмы, такие как низкая внутрипеченочная концентрация глутатиона или низкая активность супероксиддисмутазы, с другой стороны, они могут быть защищены, поскольку активность ферментов, генерирующих потенциально токсичные метаболиты, снижена. Однако пациенты с циррозом и нарушенным функциональным резервом могут иметь худший исход, если у них разовьется ЛПП, поскольку их печень не переносит дальнейшую потерю функции, связанную с эпизодом ЛПП.

Механистические гипотезы. Механистические гипотезы трудно проверить без воспроизводимых животных моделей. К сожалению, животных моделей идиосинкразического повреждения печени мало, потому что эти реакции также идиосинкразичны у животных. Некоторые исследователи использовали животных, которые стали более восприимчивыми к лекарственному повреждению, либо привнеся лежащую в основе воспалительную реакцию, либо удалив защитные гены, что привело, например, к снижению активности супероксиддисмутазы [6,8]. Клиническая значимость этих моделей не установлена, и неизвестно, могут ли они надежно предсказать риск идиосинкразического поражения печени, связанный с недавно разработанным лекарственным средством, или помочь установить рациональные терапевтические вмешательства после того, как произошло лекарственное поражение.

Это отличается от наиболее изученной модели гепатотоксичности парацетамола, которая, однако, явно не является идиосинкразической реакцией. На основе этой модели существует хорошее понимание того, как каскад событий, инициированный реактивным метаболитом лекарственного средства, может привести к гибели гепатоцита. Некоторые события, имеющие отношение к токсичности парацетамола, также были продемонстрированы в системах *in vitro* с препаратами, вызывающими идиосинкразическую гепатотоксичность, что позволяет предположить, что уроки, извлеченные из парацетамола, могут помочь нашему пониманию идиосинкразических реакций на лекарства.

Центральная роль митохондрий. Митохондриальная дисфункция, которая является ключевым элементом токсичности парацетамола, также может играть роль в поражении печени другими препаратами, которые увеличивают образование активных форм кислорода в митохондриях и могут повышать чувствительность митохондрий к стресс-киназам [4]. Наличие микровезикулярного стеатоза в биоптатах печени у некоторых пациентов с подозрением на ЛПП предполагает, что митохондриальная дисфункция является ранним со-

бытием в этих случаях. Многие препараты, которые связаны с идиосинкразическим ЛПП у людей, влияют на функцию митохондрий, истощают клеточный АТФ или индуцируют пермеабиллизацию митохондрий в модельных системах, включая диклофенак, троглитазон, нимесулид, мефенамовую кислоту, амиодарон, бензбромарон, тровафлоксацин, ламивудин, вальпроевую кислоту и толкапон [14]. Таким образом, большинство людей, по-видимому, способны адаптироваться к повреждающему действию препарата. Временное повышение уровня трансаминаз также наблюдается при применении троглитазона, такрина и ксимелатрана. Механизмы адаптации плохо изучены. Они могут включать повышающую и понижающую регуляцию транспортеров и ферментов метаболизма лекарств, индукцию митохондриального биогенеза, развитие иммунной толерантности и, наконец, регенерацию.

Выводы: гепатотоксичность является потенциальным осложнением почти всех классов лекарств. Большинство случаев ЛПП доброкачественные и проходят после отмены препарата. Важно распознать и удалить возбудитель как можно быстрее, чтобы предотвратить прогрессирование хронического заболевания печени и/или молниеносной печеночной недостаточности. Не существует определенных факторов риска для ЛПП, но ранее существовавшие заболевания печени и генетическая предрасположенность могут предрасполагать некоторых людей. Хотя у большинства пациентов клинические симптомы идентичны симптомам других заболеваний печени, у некоторых пациентов могут проявляться симптомы системной гиперчувствительности. Лечение поражения печени, вызванного лекарствами и травмами, заключается в быстрой отмене препарата и поддерживающей терапии, направленной на облегчение нежелательных симптомов.

Использованная литература:

1. Умаров Ф. Х., Нурбаев Ф. Э. Сравнительный ABS/VEN анализ лекарственных средств, используемых для лечение хронических гепатитов и цирроза печени в период 2006-2016 гг // Медицина и спорт. – 2019. – № 2. – С. 46-49.
2. Björnsson ES. Hepatotoxicity by drugs: the most common implicated agents// Int J Mol Sci-2016. №17 (2).С.224.
3. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, Reddy KR, Watkins PB, Navarro V, Barnhart H, Gu J, Serrano J; United States Drug Induced Liver Injury Network. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study// Gastroenterology- 2015. №148(7)1340. С.52.e7.
4. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology// ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. Am J Gastroenterol.2014;109(7): 950–66; quiz 967.
5. Cornberg M, Tacke F, Karlsen TH. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines of the European Association for the study of the Liver – Advancing methodology but preserving practicability. J Hepatol- 2019; №70(1). С.5–7.
6. Ettl M, Gonzalez GA, Gera S, Eze O, Sigal S, Park JS, Xu R. Frequency and pathological characteristics of drug-induced liver injury in a tertiary medical center// Hum Pathol. 2017.№68.P.92–8.
7. Kholmurodovich U. F. Liver Pathology In Rheumatoid Arthritis //Central Asian journal of medical and natural sciences. – 2022. – Т. 3. – №. 1. – С. 11-15.
8. Kholmurodovich U. F. Damage to the digestive system when using non-steroidal anti-inflammatory drugs // European journal of modern medicine and practice. – 2022. – Т. 2. – №. 1. – С. 6-16.
9. Kholmurodovich U. F. Liver Fibrosis-Modern Methods of Diagnostics and Drug Correction //CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES. – 2021. – Т. 2. – №. 2. – С. 158-167.
10. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury// Mayo Clin Proc.- 2014. №89(1). 95–106.
11. Marino G. Management of druge-induced liver disease // Cur. Gastr.Reports. - 2007. Vol. 3. P. 38 – 48.
12. 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): 20. С.65–76.
13. Sotoudehmanesh R. Methotrexate Hepatotoxicity in Patients with Rheumatoid Arthritis // Middle East Journal of Digestive Diseases. -2010. Vol.2, № 2. P. 104 – 109.
14. 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.
15. Stine JG, Chalasani NP. Drug Hepatotoxicity: Environmental Factors// Clin Liver Dis. - 2017.№21(1): 103–13.