

# Опыт лечения лекарственного поражения печени

Профессор Л.В. Тарасова<sup>1,2</sup>, профессор О.Л. Арямкина<sup>1,3</sup>, Т.В. Волкова<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>БУ ВО СурГУ, Сургут

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», Чебоксары

<sup>3</sup>БУ «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут

## РЕЗЮМЕ

Лекарственные поражения печени (ЛПП) относятся к числу основных нежелательных эффектов фармакотерапии. Появление на фармацевтическом рынке новых лекарств, иммунобиологических препаратов, рост числа ЛПП, вызванных растительными веществами и биологически активными добавками, выводят лекарственные средства в число важнейших этиологических факторов повреждения печени. Выбор тактики ведения пациента с ЛПП определяется характером и тяжестью болезни, особенностями применения потенциально гепатотоксического препарата и индивидуальными характеристиками пациента. В патогенезе ЛПП имеются общие звенья, включающие гипоксию, дезэнергизацию (дефицит выработки АТФ), повреждение мембран гепатоцитов и угнетение антиоксидантной защиты. Исходя из этого, патогенетическая фармакотерапия и профилактика поражений печени проводятся с применением препаратов, обладающих механизмом действия, направленным на устранение одного или нескольких звеньев патогенеза. Одним из таких препаратов является Ремаксол, в состав которого входят антиоксиданты-антигипоксанты метаболитного типа: естественные метаболиты, субстраты и кофакторы, участвующие в энергетическом обмене. В статье представлен результат применения Ремаксола у пациента с лекарственной гепатотоксичностью. Использование Ремаксола позволило добиться клинической и биохимической ремиссии, предупреждая развитие тяжелых поражений печени, и способствовало сохранению рекомендуемой длительности терапии основного заболевания.

**Ключевые слова:** лекарственные поражения печени, гепатотоксичность, нежелательные эффекты фармакотерапии, антиоксидант, антигипоксант.

**Для цитирования:** Тарасова Л.В., Арямкина О.Л., Волкова Т.В. Опыт лечения лекарственного поражения печени. РМЖ. 2020;11:35–38.

## ABSTRACT

Experience in treating drug-induced liver injury

L.V. Tarasova<sup>1,2</sup>, O.L. Aryamkina<sup>1,3</sup>, T.V. Volkova<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Surgut State University, Surgut

<sup>2</sup>Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary

<sup>3</sup>Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut

Drug-induced liver injury (DILI) is one of the main adverse events of pharmacotherapy. New medicines appearance on the pharmaceutical market, the increase in the number of DILI caused by herbal preparations and dietary supplements, as well as the market expansion for immunobiological preparations, make medicines as the most important etiological factors of liver injury. The choice of tactics for the patient management with DILI is determined by the course and severity of the disease, the characteristics of the use of potentially hepatotoxic preparation, and the individual characteristics of the patient. There are common links in the DILI pathogenesis, including hypoxia, de-energization (deficit of ATP production), damage to hepatocyte membranes and inhibition of antioxidant protection. Therefore, pathogenetic pharmacotherapy and prevention of liver injury are based on preparations with a mechanism of action aimed at eliminating one or more links in the pathogenesis. One of these preparations is Remaxol, which includes antihypoxants and antioxidants of metabolic type: natural metabolites, substrates and cofactors involved in energy metabolism. The article presents the result of using Remaxol in a patient with drug-induced hepatotoxicity. The use of Remaxol made it possible to achieve clinical and biochemical remission, preventing the development of severe liver injury, and helped to preserve the recommended therapy duration of the underlying disease.

**Keywords:** drug-induced liver injury, hepatotoxicity, adverse events of pharmacotherapy, antioxidant, antihypoxant.

**For citation:** Tarasova L.V., Aryamkina O.L., Volkova T.V. Experience in treating drug-induced liver injury. RMJ. 2020;11:35–38.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

К числу основных нежелательных эффектов фармакотерапии, влияние которых на организм человека крайне недооценено, относятся лекарственные поражения печени (ЛПП). Неуклонный рост объемов фармацевтического рынка, ежегодное появление новых лекарственных средств, растительных препаратов и биологически активных добавок приводят к повышению вероятности нежелательных

взаимодействий на уровне печени, а вследствие расширения рынка иммунобиологических препаратов, ведущего к нарастанию числа случаев иммуноопосредованного поражения печени, лекарственные средства становятся важнейшими этиологическими факторами повреждения печени.

Непрерывный поток сведений о гепатотоксических реакциях как на хорошо изученные, так и на недавно появившиеся на рынке лекарственные средства выдвигает ЛПП

в ряд актуальнейших проблем гепатологии, общих для клиницистов и Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения [1].

Гепатотоксические реакции к концу 1980-х гг. были документированы более чем для 1000 препаратов. Основной причиной развития фульминантной печеночной недостаточности во всем мире до сих пор считается парацетамол. Так, в США на его долю приходится 40–50% всех случаев официально зарегистрированных ЛПП и еще 11–12% случаев — на растительные препараты и биологически активные добавки [2]. Необходимо отметить, что в России большие дозы парацетамола как средства, используемого с целью совершения суицида, используются значительно реже, чем в ряде других стран.

Между тем этот список гепатотоксичных лекарственных препаратов продолжает пополняться из года в год. Так, в последние годы в перечень потенциально гепатотоксичных лекарственных средств попали ипилимумаб, глифлозины. Новая информация появилась также в отношении таких часто назначаемых препаратов, как азитромицин, дулоксетин, фторхинолоны, статины, ингибиторы тирозинкиназы [3, 2] и ряд других средств.

## ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕЗ ЛПП

Анализируя результаты многих исследований, касающихся ЛПП, можно выделить важные факторы риска повреждения печени. Согласно некоторым литературным данным женский пол является одним из важных факторов риска ЛПП, вероятно, из-за большей частоты применения лекарств слабой половиной человечества [1]. Также имеются сведения, что частота ЛПП у женщин становится максимально распространенной в пожилом возрасте, тогда как у мужчин врачи фиксируют патологию в первой половине жизни [5].

Доказанным является увеличение риска ЛПП у лиц старше 55 лет [6]. Согласно статистическим данным ВОЗ в общей структуре ЛПП лица от 0 до 17 лет составляют 6%, от 18 до 64 лет — 62%, старше 65 лет — 32% [7]. Подтверждена роль возраста в качестве фактора, повышающего частоту ЛПП, при приеме некоторых лекарственных средств, таких как амоксициллин / клавулановая кислота, нитрофурантоин, галотан, изониазид [8]. Кроме того, целый ряд лекарственных препаратов может вызвать тяжелые поражения печени у детей. Наиболее показательным примером является запрет на назначение и прием нимесулида в качестве жаропонижающего средства у детей в подавляющем большинстве стран мира [9]. Осторожного применения в педиатрии требуют ампициллин, вальпроевая кислота, дактиномицин, базиликсимаб [10].

Немаловажное значение в развитии гепатотоксических реакций имеют такие характеристики лекарственных препаратов, как липофильность, степень печеночного метаболизма, суточная и курсовая дозы [5, 11, 12].

При назначении любых двух потенциально гепатотоксичных препаратов риск ЛПП возрастает; в частности, это правило актуально для противотуберкулезных средств [13]. При одновременном приеме менее 5 препаратов вероятность развития побочных эффектов составляет около 4%, 5–10 препаратов — 10%, 10–16 препаратов — 28%, 16–20 препаратов — 54% [5].

Имеются литературные данные, что у больных с хронической патологией печени возрастает риск гепатотоксич-

ности таких препаратов, как ацетилсалициловая кислота, метотрексат, изониазид, средства для лечения ВИЧ-инфекции [14]. Эти данные подтверждаются и другими исследователями, в частности, повышена частота развития ЛПП на фоне терапии противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами у больных хроническими вирусными гепатитами В и С [15].

Печень — самая крупная железа организма человека, участвующая в важнейших биохимических процессах, и при лекарственных поражениях данного органа происходят серьезные нарушения метаболизма, иммунного ответа, детоксикации и антимикробной защиты [16]. Ключевыми механизмами патогенеза ЛПП являются прямое неблагоприятное действие препарата на гепатоциты, иммуноаллергические поражения печени и токсическое действие метаболитов лекарственных средств [17]. Острое повреждение обусловлено как цитотоксическим действием на гепатоциты (цитолитические поражения), так и нарушением элементов внутрипеченочной желчевыводящей системы (холестатические поражения). Часто поражение носит сочетанный характер. В патогенезе ЛПП разного происхождения имеются общие звенья, включающие активизацию свободного радикального окисления и угнетение антиоксидантной защиты, гипоксию, деэнергизацию (дефицит выработки и утилизации АТФ), повреждение мембран гепатоцитов (цитоплазматических и митохондриальных) [18–21].

Некроз и апоптоз являются наиболее изученными в настоящее время исходами воздействия лекарственных средств и их токсических метаболитов на гепатоциты. В основе некроза лежит окислительный стресс, пероксидация липидов, образование аддуктов лекарственных средств с биологически важными макромолекулами, что приводит к повреждению митохондрий и нарушению энергообразования, разрушению цитоскелета, неконтролируемому внутриклеточному повышению концентрации ионов  $Ca^{2+}$  [22]. В инициации апоптоза, вероятно, решающее значение принадлежит рецептор-независимому механизму, запускающему неспецифическими факторами — оксидом азота, активными формами и соединениями кислорода, т. е. молекулами, способными повреждать клеточные структуры и без апоптоза [23].

Необходимо признать, что специфического лечения поражений печени, основанного на принципах доказательной медицины, не существует. Патогенетическая фармакотерапия и профилактика поражений печени проводятся с применением препаратов, обладающих механизмом действия, направленным на устранение одного или нескольких звеньев патогенеза [24–29]. Неизменным остается принцип прекращения приема всех лекарственных препаратов при появлении первых клинических симптомов ЛПП. Однако если у пациента нет клинических симптомов болезни печени на фоне минимального, умеренного или преходящего лекарственно-индуцированного повышения маркеров печеночного повреждения и нет другой альтернативной схемы лечения, терапия может быть продолжена с тщательным контролем ферментов печени и клинических симптомов [22].

Возможным подходом к профилактике и лечению гепатотоксических реакций является использование гепатотропных препаратов. Среди них необходимо выделить основные группы лекарственных средств: препараты растительного и животного происхождения; препара-

ты, содержащие эссенциальные фосфолипиды; препараты, обладающие преимущественным детоксицирующим действием, и препараты разных групп [30].

Гепатопротективный препарат должен быть полифункциональным, иметь несколько патогенетических точек приложения и максимально корригировать возникающие при ЛПП нарушения. Перед врачом всегда стоит сложный выбор при назначении гепатопротектора или комбинации данных препаратов, максимально влияющих на все известные звенья патогенеза токсического воздействия лекарственных средств на печень.

Одним из высокоэффективных комбинированных лекарственных средств является Ремаксол (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия), сочетающий в своем составе свойства сбалансированного полиионного раствора (в состав которого введены янтарная кислота, метионин, инозин и никотинамид), антигипоксанта и гепатотропного средства, обладающих взаимопотенцирующим механизмом действия.

Входящая в состав Ремаксол янтарная кислота оказывает антигипоксическое (поддержание активности сукцинатоксидазного звена окисления) и непрямо антиоксидантное (сохранение пула восстановленного глутатиона) действие [25–27, 29, 31, 32]. Важное значение при лечении возникающей эндотоксемии у больных с ЛПП имеет назначение инфузионного раствора, обеспечивающего объем-зависимое детоксицирующее действие. Компоненты, входящие в состав Ремаксол, способны значительно уменьшать клинические проявления и выраженность цитолитического

и холестатического синдромов у пациентов с патологией печени алкогольной и вирусной этиологии, метаболическими нарушениями, лекарственной гепатотоксичностью, а также у больных в периоперационном периоде.

В экспериментальных и клинических исследованиях данного препарата оценена его переносимость, клиническая эффективность и безопасность [33–35].

В настоящее время Ремаксол входит в список жизненно необходимых лекарственных препаратов, что позволяет использовать его в терапии наиболее сложных случаев ЛПП.

Представлено клиническое наблюдение успешного опыта лечения ЛПП, индуцированного приемом моноклональных антител, при терапии хронического аутоиммунного заболевания нервной системы (рассеянного склероза).

### Клиническое наблюдение

Пациентка А., 48 лет, обратилась за помощью в связи с появлением жалоб на общую слабость, дискомфорт в эпигастральной области, тошноту в вечернее время, немотивированную общую слабость.

Из анамнеза заболевания известно, что с 2014 г. пациентка постоянно принимает препарат из группы моноклональных антител, использование которого значительно снизило количество обострений рассеянного склероза и прогрессирование неврологического дефицита. В связи с появлением признаков острой респираторной инфекции пациентка в течение 4 дней приняла в общей сложности 14 таблеток парацетамола, после чего появились вышепе-

## Ремаксол для печени – время для жизни!



Универсальная защита печени

Инфузионный гепатотропный препарат для стартовой терапии дисфункций печени

Способствует:

- купированию синдромов цитолиза, холестаза
- сохранению детоксикационной и белково-синтетической функций печени
- снижению воспалительного синдрома

Инозин + Меглюмин + Метионин + Никотинамид + Янтарная кислота





речисленные жалобы. Пациентка была осведомлена о том, что назначенный ей препарат моноклональных антител у ряда пациентов может вызывать ЛПП, и была обеспокоена возможной отменой базисной терапии рассеянного склероза.

При *объективном осмотре* больной на момент поступления в стационар отмечались желтушное окрашивание кожных покровов и склер, пальмарная эритема, увеличение печени (по Курлову 11×10×9,5 см). По данным биохимического анализа крови было выявлено повышение уровня общего билирубина до 91,3 мкмоль/л (прямая фракция — 58,4 мкмоль/л, непрямая фракция — 32,9 мкмоль/л), аланинаминотрансферазы (АлАТ) — до 1608 ЕД/л, аспартатаминотрансферазы (АсАТ) — до 713 ЕД/л, щелочной фосфатазы (ЩФ) — до 188 ЕД/л, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) — до 438 ЕД/л. По данным эластометрии печени определялась степень фиброза, соответствующая F-3 по Metavir.

При магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости с внутривенным введением гепатотропного контрастного препарата выявлены признаки умеренной гепатомегалии. Таким образом, резкое повышение в крови уровней билирубина, АлАТ, АсАТ, ЩФ и ГГТП в сочетании с результатами инструментальных методов исследования свидетельствовало о развитии у пациентки острого повреждения печени. Наличие в анамнезе указания на прием препаратов моноклональных антител и парацетамола делало диагноз лекарственного гепатита высокой активности наиболее вероятным и достоверным, но с учетом того, что развитие осложнения лекарственной терапии совпало с началом применения парацетамола, именно данный препарат был расценен как этиологический фактор ЛПП. По случаю развития ЛПП на парацетамол было оформлено экстренное извещение в Росздравнадзор.

В стационаре пациентке было назначено следующее лечение: адеметионин в дозе 400 мг 1 р./сут внутривенно, омепразол в дозе 40 мг 1 р./сут внутривенно, урсодезоксихолевая кислота в дозе 250 мг 3 р./сут перорально. На фоне проводившейся терапии в течение 5 дней самочувствие больной стало улучшаться, но диспепсический синдром, слабость сохранялись, а трансаминазная активность снизилась лишь на 20%. После включения в терапию Ремаксола в дозе 400 мг 2 р./сут пациентка почувствовала значительное улучшение состояния (купирование слабости, исчезновение диспепсии), лабораторные показатели цитолиза и холестаза пришли к норме через 7 дней от начала терапии Ремаксомом.

Перед выпиской из стационара пациентка была проконсультирована неврологом, по основному заболеванию рекомендовано продолжить прием моноклональных антител в прежней терапевтической дозе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты, длительно принимающие генно-инженерные биологические препараты, имеют высокий риск развития острых респираторных вирусных инфекций, зачастую требующих приема жаропонижающих и нестероидных противовоспалительных препаратов. В подобном случае лечащему врачу необходимо помнить о возможности развития гепатотоксичности, минимизировать дозы жаропонижающих средств, мониторировать печеночные показатели, а при появлении первых призна-

ков гепатотоксичности в качестве препарата выбора использовать Ремаксол как эффективное и безопасное гепатотропное средство.

В представленном клиническом наблюдении включение Ремаксола в схему терапии у пациентки с ЛПП на фоне терапии парацетамолом и моноклональными антителами позволило добиться клинической и биохимической ремиссии, предупредив развитие тяжелого поражения печени, тем самым способствуя сохранению терапевтической дозы и рекомендуемой длительности терапии основного заболевания (рассеянного склероза).

## Благодарность

Авторы и редакция благодарят ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки обзорной части данной публикации.

## Литература

1. Mauss S., Berg T., Rockstroh J. et al. Hepatology: A Clinical Textbook. Second edition, eds. Düsseldorf: Flying Publisher, 2010.
2. Shi Q., Yang X., Greenhaw J.J. et al. Drug-induced liver injury in children: clinical observations, animal models, and regulatory status. *Int J Toxicol.* 2017;36(5):365–379. DOI: 10.1177/1091581817721675.
3. Real M., Barnhill M.S., Higley C. et al. Drug-Induced Liver Injury: Highlights of the Recent Literature. *Drug Safety.* 2019;42(3):365. DOI: 10.1007/s40264-018-0743-2.
4. Longo D., Fauci A., Kasper D.L. et al. Harrison's principles of internal medicine. 18th edition. New York: McGraw-Hill; 2011.
5. Vidali M., Hidestrand M., Eliasson E. et al. Use of molecular simulation for mapping conformational CYP2E1 epitopes. *J Biol Chem.* 2004;279:50949–50955. DOI: 10.1074/jbc.M407329200.
6. Полунина Т.Е., Маев И.В. Лекарственный гепатит. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология.* 2008;1:3–10. [Polunina T.E., Maev I.V. Medicinal hepatitis. *Consilium Medicum. Gastroenterology.* 2008;1:3–10 (in Russ.).]
7. Lucena M.I., Andrade R.J., Kaplowitz N. et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology.* 2009;49(6):2001–2009. DOI: 10.1002/hep.22895.
8. Vuppalanchi R., Gotur R., Reddy K.R. Relationship between characteristics of medications and drug-induced liver disease phenotype and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:1550–1555. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.12.016.
9. Clark J.M., Brancati F.L., Diehl A.M. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:960–967. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07486.x.
10. Giordano C.M. Clinical manifestations and treatment of drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2013;17:565–573. DOI: 10.1016/j.cld.2013.07.003.
11. Bode C. Dangerous Liaisons. *The Scientist.* 2010;5:320–343.
12. Gupta N.K., Lewis J.H. Review article: the use of potentially hepatotoxic drugs in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(9):1021–1041. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03822.x1.
13. De Abajo F.J., Montero D., Madurga M. et al. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;58(1):71–80. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2004.02133.x.
14. Chalasani N., Bonkovsky H.L., Fontana R.J. Drug-induced liver in the USA: a report of 899 instances assessed prospectively. *Gastroenterology.* 2015;148:1340–1352. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.006.
15. Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. *Архив внутренней медицины.* 2016;6(2):16–21. [Ilichenko L.Yu., Okovityi S.V. Remaksol: mechanisms of action and application in clinical practice. *Archive of internal medicine.* 2016;6(2):16–21 (in Russ.).] DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-16-21.
16. Chen M., Borlak J., Tong W. High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury. *Hepatology.* 2013;58(1):388–396. DOI: 10.1002/hep.26208.
17. Gunawan B., Kaplowitz N. Chapter 119. Drug-induced liver disease. *Advanced therapy in gastroenterology and liver disease.* 2005:689–693.
18. Мальцев С.В., Давыдова Г.М., Мансурова В.Ш. Лекарственные поражения печени у детей. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии.* 2013;3(2):19–27. [Maltsev S.V., Davydova G.M., Mansurova V. Sh. Medicinal liver damage in children. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology.* 2013;3(2):19–27 (in Russ.).]
19. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. *Практическое руководство.* Пер. с англ. под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медицина; 1999. [Sherlock Sh., Dooley J. Liver and biliary tract diseases. *Practical Guide.* Trans. from Engl., by Z.G. Aprosina, N.A. Mukhin. Moscow: GEOTAR-Medicina; 1999 (in Russ.).]
20. Abboud G., Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. *Drug Saf.* 2007;30(4):277–294. DOI: 10.2165/00002018-200730040-00001.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>