

Лекарственные поражения печени*

(Часть 2-я)

С.Ф. Галимова

*Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии
им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ*

Drug-induced liver injuries (Part 2)

S.F. Galimova

*Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology
State educational government-financed institution of higher professional education
«Sechenov First Moscow State Medical University» Ministry of Health and Social Development of Russia*

Цель обзора. Осветить современные представления о ведении и мерах профилактики у пациентов с лекарственными поражениями печени (ЛПП).

Основные положения. ЛПП имеют широкий спектр клинических проявлений, от бессимптомного повышения активности сывороточных трансаминаз до фульминантной печеночной недостаточности. Задача клинициста – своевременно отменить «причинный» препарат и по показаниям назначить специфическую и/или симптоматическую терапию. Меры профилактики включают глобальный контроль за проведением клинических и постмаркетинговых исследований. В основе профилактических мероприятий относительно конкретного пациента лежит соблюдение режима приема препарата, анализ факторов риска, полипрагмазии, лекарственных взаимодействий, проведение надлежащего обследования пациента при назначении средств, обладающих потенциальным гепатотоксическим действием.

Ключевые слова: лекарственное поражение печени, профилактика, ведение пациента, рекомендации.

The aim of review. To demonstrate modern concept on management and prevention in patients with drug-induced liver injury (DILI).

Key points. DILI have a wide spectrum of clinical symptoms, from asymptomatic elevation of serum transaminase activity to fulminant liver failure. The task of clinician – to withdraw a «causative» drug and under indications to prescribe specific and/or symptomatic treatment in due time. Preventive measures include global control of clinical and postmarketing investigations. Observation of mode of intake of the drug, analysis of risk factors, polypragmasy, drug interactions, carrying out of appropriate investigation at prescription of potentially hepatotoxic drugs lays at the basis of prevention concerning the specific patient.

Key words: drug-induced liver injury, prevention, management of the patient, guidelines.

Галимова Саида Фаритовна – кандидат медицинских наук, врач клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова». Контактная информация: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1 стр. 1

Galimova Saida F. – MD, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow State Medical University». Contact information: 119991, Moscow, str. Pogodinskaya, 1, bld 1

* Часть 1-я статьи см. в № 3 за 2012 г.

В разделе о ведении пациентов с *лекарственными поражениями печени* (ЛПП) можно выделить несколько ключевых моментов: отмена «причинного» препарата либо продолжение его приема, специфическая терапия, симптоматическое лечение и профилактика лекарственных поражений печени.

Отменить или продолжить прием «причинного» препарата?

Как известно, лекарственные поражения печени имеют широкий спектр клинических проявлений, которые могут варьировать от бессимптомного незначительного изменения биохимических тестов крови до тяжелого гепатита с желтухой вплоть до фульминантной печеночной недостаточности.

При гепатоцеллюлярном варианте ЛПП в большинстве случаев отмена «причинного» препарата приводит к спонтанной нормализации активности трансаминаз в течение нескольких недель [1, 3, 14]. Разрешение в еще более поздние сроки либо нарастание активности трансаминаз после прекращения приема препарата при данном типе ЛПП встречаются редко [21]. При холестатическом варианте улучшение наступает, как правило, в период от нескольких недель до нескольких месяцев после отмены «причинного» препарата [21]. Другой вариант течения ЛПП — бессимптомное повышение активности трансаминаз без тенденции к прогрессированию на фоне продолжающегося приема «причинного» препарата — принято обозначать терминами адаптация или толерантность [14, 21, 32].

Учитывая разные варианты течения ЛПП, в каждом конкретном случае приходится решать вопрос об отмене или продолжении приема «причинного» препарата индивидуально. Очевидно, что при тяжелом быстро прогрессирующем течении заболевания такой вопрос не стоит. В остальных случаях единая точка зрения на тактику ведения пациентов отсутствует.

В настоящее время не разработаны международные рекомендации по ведению пациентов с лекарственными поражениями печени, поэтому авторы многочисленных руководств по гепатологии предлагают собственные алгоритмы. Большинство ведущих гепатологов единодушно полагает, что незначительное или умеренное повышение активности трансаминаз не требует отмены «причинного» препарата. N. Kaplowitz, T. Kazuto, H. J. Zimmerman и соавт. считают, что активность *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) менее 5 относительно верхней границы *нормы* (N) в отсутствие клинических проявлений дает основание продолжить прием «причинного» препарата с последующим тщательным наблюдением за пациентом, в то время как при активности АлАТ выше 8N показана незамедлительная его отмена [13, 14, 34]. По мнению S. Chituri и соавт., поводом для отмены «причинного» препарата служит любое

повышение активности АлАТ в сочетании с изменением одного из функциональных печеночных тестов: билирубина, альбумина или *протромбинового времени* — *международного нормализованного отношения* (ПВ-МНО) [8].

При появлении у пациента с лекарственным поражением печени желтухи необходимо всегда помнить о существовании правила Хайя (1968 г.), названного в честь Хаймана Циммермана [34]. Ученый первым заметил, что желтуха, возникающая в любой момент от начала приема нового лекарственного препарата у пациентов с гепатоцеллюлярным типом ЛПП (повышение активности *аспартатаминотрансферазы* — АсАТ или АлАТ более 3N или щелочной фосфатазы более 1,5N) в комбинации с повышением уровня билирубина (более 3N) служит неблагоприятным прогностическим фактором и свидетельствует о тяжелом поражении печени и потенциально высокой летальности. До начала эры трансплантации последняя достигала в США 10–50% [21]. По этой причине пациенты с гепатоцеллюлярным типом ЛПП и желтухой нуждаются в наблюдении в специализированном гепатологическом отделении. Правило Хайя нашло подтверждение в дальнейшем в клинических исследованиях и по настоящее время широко применяется в клинической практике [5, 6]. Американская FDA (Food and Drug Administration) рекомендует применять правило Хайя в качестве биомаркера для выявления препаратов, обладающих гепатотоксическим действием при проведении клинических исследований (FDA, 2007). В случае соответствия этому правилу прием «причинного» препарата следует прекратить.

В проекте рекомендаций FDA по ведению пациентов с лекарственными поражениями печени (<http://www.fda.gov/cder/guidance/7507dft.htm>) предлагаются следующие критерии для отмены «причинного» препарата: гепатоцеллюлярный тип ЛПП — при повышении активности АлАТ >8N в любой момент от начала приема «причинного» препарата или активности АлАТ >5N на протяжении более 2 нед, или активности АлАТ >3N в сочетании с подъемом уровня билирубина >2N или ПВ-МНО >1,5N. Для холестатического типа ЛПП — при возникновении желтухи, увеличении содержания сывороточного билирубина >3N или удлинении ПВ-МНО >1,5N [22].

Специфическая терапия

Единственным средством, обладающим доказанной эффективностью в лечении ЛПП, признан N-ацетилцистеин у пациентов с поражением печени вследствие передозировки парацетамола [8, 26]. *Ацетилцистеин* (АЦЦ) — производное аминокислоты цистеина, больше известный как муколитическое средство, широко применяется в токсикологии при острых отравлениях различ-

ными химическими веществами (ртуть, мышьяк, кадмий, фенолы и др.). Препарат оказывает антиоксидантное действие за счет свободной сульфгидрильной группы, способной непосредственно взаимодействовать с токсинами и нейтрализовывать их. Не менее важные эффекты АЦЦ включают способность восполнять запасы глутатиона посредством активации его синтеза и обезвреживать химические субстраты.

При отравлении парацетамолом N-ацетилцистеин может назначаться перорально или парентерально. Однако предпочтителен пероральный путь введения в кратчайшие сроки после отравления в следующем режиме: 140 мг/кг в течение первых 4 ч, затем в дозе 70 мг/кг каждые 4 ч. Общая рекомендуемая длительность введения 72 ч. Показаниями для внутривенных инъекций рассматриваются фульминантная печеночная недостаточность, неукротимая рвота, риск аспирации либо иные причины, по которым невозможен прием препарата *per os*. Рекомендуемый режим парентерального введения в первые сутки после отравления: 150 мг/кг (на 200 мл 5% раствора глюкозы) в течение первого часа, 50 мг/кг (на 500 мл 5% раствора глюкозы) в последующие 4 ч, затем 100 мг/кг (на 1000 мл 5% раствора глюкозы) на протяжении следующих 16 ч. Общая продолжительность внутривенного введения 20–21 ч [4, 27]. Наиболее высокие показатели эффективности N-ацетилцистеина отмечаются при введении препарата в первые 8 ч после отравления.

В рандомизированном клиническом исследовании внутривенное введение N-ацетилцистеина в дозе 6,25 мг/кг/ч приводило к падению смертности, снижало частоту развития отека мозга и необходимость в вазопрессорах у пациентов с фульминантной печеночной недостаточностью при назначении препарата спустя 24 ч после отравления парацетамолом [11, 15].

Значимой представляется информация из отдельных сообщений об эффективности N-ацетилцистеина при тяжелом лекарственном поражении печени, вызванном приемом вальпроевой кислоты и сульфасалазина [30]. Однако полученные обнадеживающие результаты нуждаются в подтверждении в клинических исследованиях.

Некоторые авторы к специфической терапии причисляют L-карнитин, обладающий эффективностью в лечении тяжелых лекарственных поражений печени, вызванных вальпроевой кислотой [7]. Карнитин представляет собой производное аминокислот метионина и лизина и служит кофактором бета-окисления жирных кислот, обеспечивает транспорт свободных жирных кислот из цитозоля в митохондрии, а также их расщепление с образованием ацетил-КоА. Известно и то, что L-карнитин оказывает стимулирующее действие на обменные процессы, энергетический обмен, нормализует липидный и углеводный обмен, слу-

жит ингибитором TNF- α . Препарат широко применяется в клинической практике при ряде заболеваний — сердечно-сосудистой патологии, сосудистых заболеваниях головного мозга, деменции и многих других [29].

Вальпроевая кислота обладает способностью подавлять синтез посредством уменьшения концентрации альфа-кетоглутарата и вызывать дефицит карнитина в организме. Установлено, что прием карнитина активирует бета-окисление вальпроевой кислоты, тем самым ограничивая цитозольное омега-окисление жирных кислот и образование токсичных метаболитов, участвующих в реакциях гепатотоксичности и накоплении аммиака. Важную роль в развитии гепатотоксических реакций при приеме вальпроевой кислоты может играть исходный дефицит карнитина. Разные авторы рекомендуют вводить препарат в кратчайшие сроки после отравления в следующем режиме: 100 мг/кг внутривенно однократно, затем 50 мг/кг внутривенно каждые 4 ч до улучшения состояния [16, 17].

По результатам ретроспективного исследования, включавшего 92 пациента с фульминантной печеночной недостаточностью, развившейся вследствие приема вальпроевой кислоты, назначение L-карнитина приводило к увеличению выживаемости от 10 до 48% ($p < 0,001$). Повышение этого показателя отмечалось только при внутривенном способе введения L-карнитина (69% при внутривенном и 29% при энтеральном) в дозе 50–100 мг/кг с интервалом в 6–8 ч [7].

Симптоматическая терапия

Симптоматическая терапия при лекарственных поражениях печени имеет некоторые отличия в зависимости от типа ЛПП. Ниже приведены данные относительно препаратов, эффективность которых оценивалась в клинических исследованиях у рассматриваемой категории больных.

Глюкокортикостероиды. Краткосрочное назначение преднизолона в дозе 10–80 мг в сутки обладает эффективностью у пациентов с лекарственным поражением печени, имеющих проявления гиперчувствительности (сыпь, лихорадка, эозинофилия) [13, 14, 35]. В остальных случаях назначение кортикостероидов признано неоправданным. Одна из причин заключается в отсутствии крупных клинических исследований, сфокусированных на оценке эффективности глюкокортикоидов исключительно у больных с ЛПП, и вторая — недоказанная эффективность данной группы препаратов у участников исследований. Например, в одном из немногочисленных мультицентровых исследований с участием 62 пациентов с острой печеночной недостаточностью, в числе которых 10 имели лекарственное поражение печени (6 — галотан, 2 — метилдофа, 1 — изониазид,

1 — пропилтиоурацил), также не было продемонстрировано преимущество терапии гидрокортизоном в дозе от 40 до 800 мг в сутки.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК). УДХК, состоящая из гидрофильных желчных кислот, широко применяется при холестатических заболеваниях печени и имеет многообразные механизмы эффективного влияния: 1) цитопротективный — защита холангиоцитов от повреждающего воздействия гидрофобных желчных кислот; 2) холеретический — стимуляция секреции желчи; 3) активация обезвреживания гидрофобных желчных кислот и 4) ослабление апоптоза гепатоцитов, активированного желчными кислотами [24, 25]. Имеются сообщения об эффективности УДХК в лечении холестатического и смешанного вариантов лекарственных поражений печени, развившихся вследствие приема метотрексата, флутиамида (антиандрогенное противоопухолевое средство), флувастатина и других препаратов [9, 23]. При указанных вариантах ЛПП назначение УДХК патогенетически обосновано и дает возможность не только уменьшить выраженность клинических проявлений синдрома холестаза (интенсивность кожного зуда, желтухи, выраженность общей слабости), но и нормализовать лабораторные показатели. Рекомендуемые дозы УДХК составляют 13–15 мг на 1 кг массы тела в сутки в три приема [10, 30]. Препарат отличается хорошей переносимостью и выгодный профиль безопасности, а также возможность длительного приема.

Холестирамин или коlestипол. Представляют собой анионообменные смолы, образующие при поступлении в тонкую кишку невсасывающиеся комплексы с желчными кислотами, что приводит к нарушению реабсорбции и усилению выведения последних из организма. Применение данных препаратов по результатам многочисленных исследований при холестатическом типе ЛПП позволяет уменьшить интенсивность кожного зуда и желтухи [13, 14]. Рекомендуемые дозы холестирамина — пакетики по 4,7 г от 1 до 4 в сутки, коlestипол — начальная доза 5 г в сутки. Суточная доза подбирается индивидуально. Учитывая способность холестирамина и коlestипола связывать УДХК и другие препараты в тонкой кишке, препятствуя в результате их всасыванию и ослаблению эффективности, необходимо выдерживать временной интервал не менее 2 ч до или 4–6 ч после приема других средств. Нельзя забывать также о риске развития гиповитаминоза и геморрагического синдрома вследствие нарушения всасывания жирорастворимых витаминов (витаминов А, D, К) при длительном приеме названных препаратов.

Адеметионин (S-аденозилметионин, SAM), известный в России под торговыми названиями «Гептрал», «Гептор», представляет собой кофермент, принимающий участие в реакциях переноса метильных групп. В клетке SAM участвует в реак-

циях трансметилирования, транссульфурирования и аминопролирования. Это позволяет препарату вмешиваться в синтез желчи, восполнять дефицит глутатиона и улучшать регенерацию печени [18]. В США и Канаде S-аденозилметионин продается в качестве пищевой добавки под разными торговыми наименованиями. В России, Италии и Германии адеметионин выписывается врачом.

Некоторые исследования показали, что SAM обладает определенной эффективностью в лечении депрессии, заболеваний печени и остеоартрита [2, 12]. Имеются экспериментальные исследования, свидетельствующие о его эффективности у лабораторных мышей с гепатотоксическим поражением печени в результате введения парацетамола [28]. В клинических исследованиях продемонстрированы хорошие результаты у пациентов с алкогольной болезнью печени [19].

Несмотря на отдельные исследования, изучавшие применение SAM у пациентов с лекарственным поражением печени, крупномасштабных международных мультицентровых исследований по оценке его эффективности у рассматриваемой категории пациентов проведено не было. Одна из причин, вероятно, обусловлена особенностями лекарственного поражения печени. Недостатком препарата служит очень низкая биодоступность при пероральном применении (5%).

Силимарин, содержащий алкалоиды расторопши пятнистой, в качестве действующего вещества имеет силибинин. Механизм действия связывают с противовоспалительными, антифибротическими свойствами препарата, ослаблением перекисного окисления липидов.

Мета-анализ 14 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, два из которых включали пациентов с ЛПП, показал, что применение силимарина при хронических заболеваниях печени не приводит к значимому снижению активности трансаминаз, поэтому данный препарат не рекомендуется в лечении лекарственной гепатотоксичности [20, 30].

Фолиевая кислота. Установлено, что фолиевая кислота обладает эффективностью в лечении лекарственного поражения печени, вызванного приемом метотрексата. В исследованиях она назначалась пациентам в течение первых 24 ч от момента его приема (из расчета 0,25–0,5 мг на каждый миллиграмм метотрексата) [30, 31].

Н. Takikawa, опубликовавший в Японии результаты анализа 1676 случаев лекарственных поражений печени в период с 1997 по 2006 г., указал, что при гепатоцеллюлярном типе ЛПП лечение проводится глицирризином либо препаратами УДХК. При холестатическом варианте — препаратами УДХК, преднизолоном и/или фенобарбиталом.

В случае неэффективности всех проводимых мероприятий единственным методом лечения, спо-

собным спасти жизнь больного, может быть трансплантация печени.

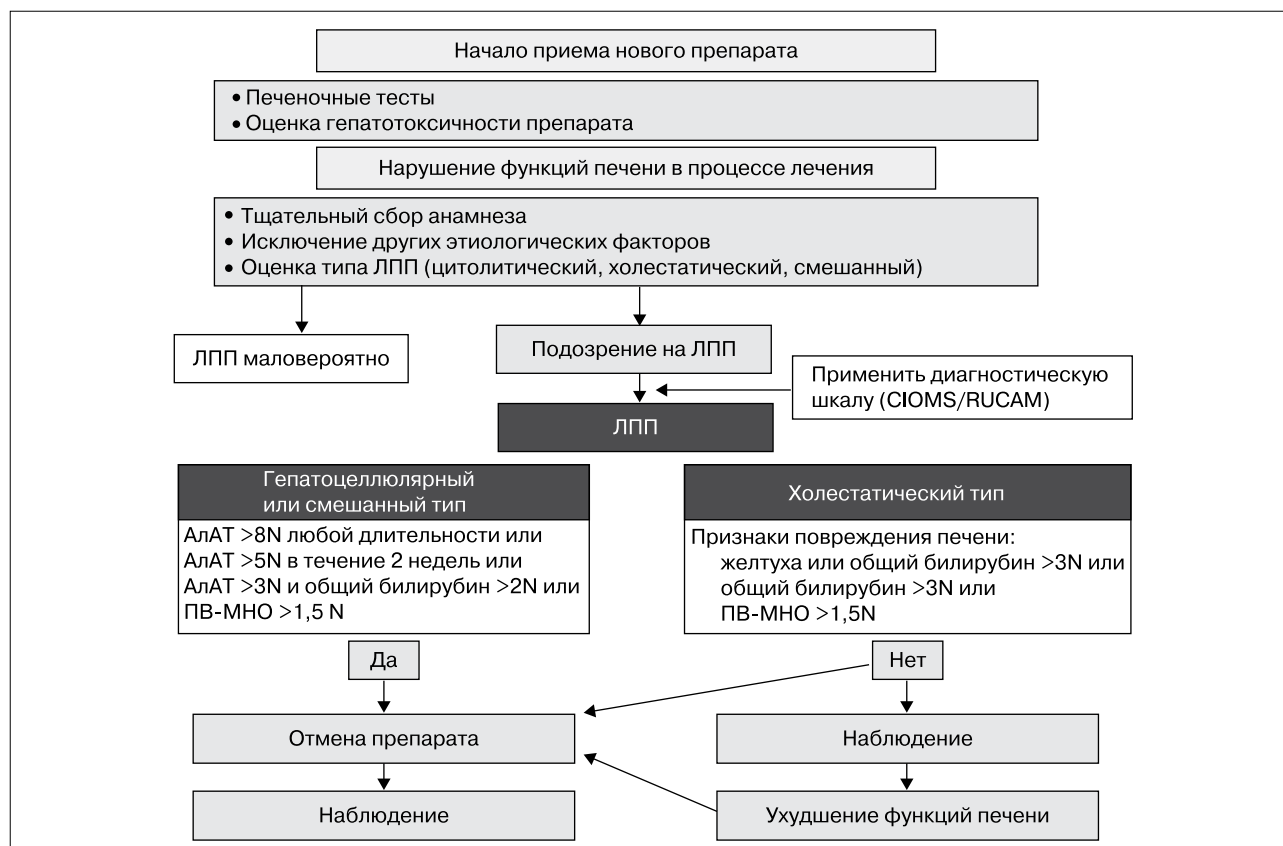
Рекомендации по ведению пациентов с лекарственными поражениями печени

Среди различных алгоритмов ведения пациентов с лекарственными поражениями печени наиболее обоснованным представляются рекомендации японских исследователей Т. Kazuto и S. Yukihiro (см. рисунок). Авторы предлагают перед началом приема любого препарата, обладающего потенциальным гепатотоксическим действием (согласно информации в инструкции к препарату), всегда проводить исследование функциональных печеночных тестов [14].

В ситуации, когда у пациента с исходно нормальными значениями печеночных ферментов в процессе приема препарата/ов отмечены клинические симптомы поражения печени или выявлены отклонения указанных лабораторных показателей, необходимо прежде всего тщательно собрать лекарственный анамнез, включая оценку получаемой дозы препарата, пути его введения и т.д. При физикальном исследовании следует обратить внимание на наличие лихорадки, сыпи и желтухи. Параллельно исключают иные возможные этиологические факторы с помощью лабораторных

методов диагностики и по показаниям — методами визуализации [см. табл. 2 в 1-й части статьи]. Лабораторное обследование включает определение активности сывороточных трансаминаз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, билирубина, клинический анализ крови с подсчетом количества эозинофилов и коагулограмму. Суммируя результаты обследования и основываясь на классификации лекарственных поражений печени, уточняют тип ЛПП.

Следующий этап диагностики — применение одной из диагностических шкал, предпочтительно CIOMS/RUCAM для подтверждения или исключения ЛПП. При подтверждении диагноза важно решить вопрос о продолжении приема или отмене «причинного» препарата. В том случае, если «причинный» препарат не может быть отменен (например, он играет ключевую роль в терапии тяжелого заболевания) или отмена нежелательна, то возможно продолжение его применения при условии тщательного наблюдения за состоянием больного и лабораторными тестами крови. Показаниями для отмены «причинного» препарата служат следующие критерии. Для пациентов с гепатоцеллюлярным или смешанным типом ЛПП повышение активности АлАТ $>8N$ любой длительности или активности АлАТ $>5N$, сохраняющейся на протяжении 2 нед, или активности АлАТ $>3N$ в сочетании с повышением уровня общего били-



Клинические рекомендации по ведению пациентов с лекарственными поражениями печени по Т. Kazuto, S. Yukihiro [14]

рубина $>2N$, или ПВ-МНО $>1,5N$. Для больных с холестатическим типом ЛПП отмена «причинного» препарата показана при присоединении симптомов повреждения печени в виде желтухи или повышения уровня общего билирубина $>3N$, или увеличения ПВ-МНО $>1,5N$. После отмены «причинного» препарата пациенты нуждаются в тщательном наблюдении.

В случае отсутствия показаний для отмены препарата рекомендуется продолжить его прием на фоне динамического наблюдения. При ухудшении состояния больного необходима отмена «причинного» препарата [14].

Профилактика ЛПП

Меры профилактики лекарственных поражений печени условно можно разделить на глобальные и индивидуальные (относительно конкретного пациента).

Мероприятия глобального характера подразумевают воздействие на процессы создания лекарственного средства, его экспериментальные и клинические исследования, а также постмаркетинговые испытания, изучающие результаты применения препаратов после выхода на фармацевтический рынок [21, 30, 33].

Первая возможность профилактики ЛПП существует уже на этапе разработки лекарственного средства, а также его изучения на экспериментальных животных. Доклинические исследования прежде всего позволяют выявить дозозависимые гепатотоксические реакции, но не реакции типа В.

Следующий этап — первая фаза клинических исследований по оценке безопасности препарата, которая предоставляет первую возможность выявления у человека реакций типа А (дозозависимых). Ограниченное количество участников (12–30 здоровых добровольцев) и непродолжительный период приема низких доз препарата на этой стадии также не позволяют выявить реакции типа В (дозонезависимые).

В последующие фазы клинических исследований, оценивающие эффективность препарата, вероятность регистрации случаев лекарственного поражения печени возрастает за счет увеличения количества участников. Подсчитано, что при обнаружении одного клинически значимого случая ЛПП количество обследуемых пациентов должно как минимум в 3 раза превышать частоту реакции. Например, третья фаза клинических исследований включает 3000 больных. Если учесть, что идиосинкратические реакции возникают с частотой один случай на 10000–100000 пациентов, то при обнаружении хотя бы одной такой реакции потребуются дополнительное исследование препарата как минимум у 30000 пациентов, что, безусловно, влечет за собой

существенные затраты для фармацевтических компаний [21, 30].

Наглядное подтверждение того, как недостаточное количество участников исследований привело к тяжелым последствиям после выхода медикамента на рынок, представляют события с препаратом троглитазон (Rezulin). Он был первым представителем сахароснижающих средств группы тиазолидиндионов, одобренным FDA в 1997 г. В процессе клинических исследований, включавших 2510 пациентов, у 12 из них отмечалось 10-кратное повышение активности сывороточных трансаминаз на фоне приема троглитазона, у 5 — более чем 20-кратное. Острой печеночной недостаточности не наблюдалось. После выхода на фармацевтический рынок, когда двум миллионам пациентов был назначен троглитазон, начали поступать многочисленные сообщения о случаях острой печеночной недостаточности. Несмотря на это, препарат не был немедленно отозван с рынка, так как его преимущества, казалось, превышают риск печеночных осложнений. Однако когда количество тяжелых гепатотоксических реакций достигло 90, из них 68 с летальным исходом, а 10 пациентам потребовалась пересадка печени, решением FDA препарат был отозван с рынка. Период с момента его поступления в продажу до отзыва составил 3 года [21, 33].

Изложенная ситуация свидетельствует о том, что проведение постмаркетинговых исследований, направленных на изучение безопасности новых лекарственных средств, имеет не менее важное значение, чем проведение самих клинических испытаний. Именно по этой причине многие авторы в качестве меры профилактики лекарственных поражений печени в последние годы предлагают клиницистам откладывать назначение новых препаратов в течение первого года после выхода на рынок, особенно при отсутствии у них существенных преимуществ перед препаратами-предшественниками.

К профилактическим индивидуальным мерам, которые необходимо соблюдать врачам и разъяснять пациентам в повседневной практике, относятся следующие: 1) надлежащее применение препарата, т.е. соблюдение дозы, кратности и длительности приема, а также пути введения; 2) не рекомендовать препараты с потенциальным гепатотоксическим действием пациентам с факторами риска; 3) избегать полипрагмазии, в том числе одновременного приема нескольких препаратов на основе трав, а также учитывать лекарственные взаимодействия; 4) мониторировать биохимические тесты крови в процессе фармакотерапии в случае обнаружения у пациента фактора/ов риска ЛПП и при назначении препарата с потенциальным гепатотоксическим действием; 5) информировать пациента о наличии у назначаемого препарата потенциального гепатотоксического

действия (например, у диклофенака, изониазида), возможных рисках и рекомендуемых мерах безопасности, а также обращать внимание на важность проведения лабораторного обследования в процессе лечения и обращения к врачу при возникновении новых симптомов; 6) сообщать пациенту о препаратах, имеющих сходную с «причинным» структуру; 7) осуществлять раннюю диагностику лекарственных поражений печени; 8) минимизировать употребление алкоголя, воздействие профессиональных вредностей; 9) лечение сопутствующих заболеваний (гипотиреоз, сахарный диабет и др.) [14, 21, 30, 33].

Заключение

За последнее десятилетие наблюдается неуклонный рост лекарственных поражений печени во всем мире. Однако в связи с отсутствием

единой всемирной базы данных по регистрации побочных реакций лекарств и международных рекомендаций по диагностике ЛПП и ведению соответствующих групп пациентов истинная частота ЛПП не известна. Как правило, разрешение лекарственных поражений печени отмечается уже после отмены «причинного» препарата. В остальных случаях достаточна симптоматическая терапия. Единственным специфическим средством, обладающим эффективностью в лечении ЛПП, вызванного парацетамолом, служит ацетилцистеин. Профилактические меры глобального характера могут позволить снизить риск поступления гепатотоксичных препаратов на фармацевтический рынок, а соблюдение мер индивидуальной профилактики — предупредить развитие как ЛПП, так и их грозных осложнений.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Изд. Дом «М-Вести», 2005. — 217 с.
1. Liver diseases and biliary tracts: Manual for doctors / ed. V.T. Ivashkin. — М.: Publishing house «M-Vesti», 2005. — 217 p.
2. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Патогенетическое и клиническое обоснование применения адеметионина в лечении больных с внутрипеченочным холестазом // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2009. — № 5. — С. 24–29.
2. Ivashkin V.T., Buyeverov A.O. Pathogenic and clinical substantiation of ademetionine in treatment of intrahepatic cholestasis // Klin. perspektivy gastroenterol. gepatol. — 2009. — N 5. — P. 24–29.
3. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под общ. ред. В.Т. Ивашкина. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Литтерра, 2011. — 424 с.
3. Rational pharmacotherapy of diseases of digestive organs / general ed. V.T. Ivashkin. — 2nd revised and corrected edition — М.: Litterra, 2011. — 424 p.
4. Algren D.A. Review of N-acetylcysteine for the treatment of acetaminofen (paracetamol) toxicity in pediatrics // Second meeting of the subcommittee of the expert committee on the selection and use of essential medicines, Geneva, 29.09–3.10.2008.
5. Andrade R.J., Lucena M.I. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 129, N 2. — P. 512–521.
6. Bjornsson E., Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database // Dig. Liver Dis. — 2006. — N 38. — P. 33–38.
7. Bohan T.P., Helton E., McDonald I. et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity // Neurology. — 2001. — N 56. — P. 1405–1409.
8. Chitturi S., Farrell G.C. Drug-induced liver disease // Schiff E.R. Schiff's diseases of the liver, 9th ed. — Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. — P. 1059–1127.
9. Cicognani C., Malavolti M. et al. Flutamide-induced toxic hepatitis. Potential utility of ursodeoxycholic acid administration in toxic hepatitis // Dig. Dis. Sci. — 1996. — Vol. 41, N 11. — P. 2219–2221.
10. Denise M.H. Use of Ursodeoxycholic acid therapy in the treatment of cholestatic liver diseases // US Gastroenterology review. — 2007. — P. 46–49.
11. Harrison P.M., Keays R. et al. Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine // Lancet. — 1990. — N 335. — P. 1572–1573.
12. Kagan B.L., Sultzer D.L. et al. Oral S-adenosylmethionine in depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Am. J. Psychiatry. — Vol. 147, N 5. — P. 591–595.
13. Kaplowitz N., de Leve L.D. Drug-induced liver disease, 1st ed. — New York: Informa Healthcare, 2003. — P. 227–242.
14. Kazuto T., Yukihiro S. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury // World J Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14, N 44. — P. 6774–6785.
15. Keays R., Harrison P.M. et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial // BMJ. — 1991. — N 303. — P. 1009–1026.
16. Lheureux P., Penaloza A. et al. Science review: Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity — what is the evidence? // Crit. Care. — 2005. — Vol. 9, N 5. — P. 431–440.
17. LoVecchio F., Shriki J. et al. L-carnitine was safely administered in the setting of valproate toxicity. // Am. J. Emerg. Med. — 2005. — Vol. 23, N 3. — P. 321–322.
18. Martinez-Chantar M.L., Garsia-Trevijano E.R. et al. Importance of a deficiency in S-adenosyl-L-methionine synthesis in the pathogenesis of the liver injury // Am. J. Clin. Nutr. — 2002. — Vol. 76, N 5. — P. 1177–1182.
19. Mato J., Camara J. et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial // J. Hepatology. — 1999. — N 30. — P. 1081–1089.
20. Mulrow C., Lawrence V. Milk thistle: Effects on liver disease and cirrhosis and clinical adverse effects. Agency for healthcare research and quality evidence report // Techn. Assessment. — 2000. — N 21. — P. 1–9.
21. Navarro V., John R. Drug-related hepatotoxicity // N. Engl. J. Med. — 2006 — Vol. 354, N 7. — P. 731–739.
22. Norris W., Paredes A.H., Lewis J.H. Drug-induced liver injury in 2007 // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 24. — P. 287–297.
23. Palazzi C., D'Amico E. et al. Normalization of methotrexate-induced high levels of serum transaminases after ursodeoxycholic acid administration in a rheumatoid arthritis patient // Rheumatology. — 2003. — Vol. 42, N 10. — P. 1266–1267.

24. *Paumgartner G., Beuers U.* Mechanisms of action and therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease // *Clin. Liver Dis.* – 2004. – Vol. 8, N 1. – P. 67–81.
25. *Paumgartner G., Beuers U.* Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36, N 3. – P. 525–531.
26. *Polson J., Lee W.M.* AASLD position paper: the management of acute liver failure // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 41, N 5. – P. 1179–1197.
27. *Richard C.D., Andrew R.E.* Practice guideline: Acetaminophen poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management // *Clin. Toxicol.* – 2006. – Vol. 44, N 1. – P. 1–18.
28. *Song Z., McClain C.J.* et al. S-Adenosylmethionine protects against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice // *Pharmacology.* – 2004 – Vol. 71, N 4. – P. 199–208.
29. *Steiber A., Kerner J.* et al. Carnitine: a nutritional, biosynthetic, and functional perspective // *Mol. Aspects Med.* – 2004. – Vol. 25, N 5–6. – P. 455–473.
30. *Tisdale J.E., Miller D.A.* Drug-induced diseases: prevention, detection, and management. 2nd ed. – Am. Soc. of Health-System Pharm, 2010. – P. 771–796.
31. *Van Ede A.E., Laan R.F.* et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44, N 7. – P. 1515–1524.
32. *Watkins P.B., Zimmerman H.J.* et al. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease // *JAMA.* – 1994. – N 271. – P. 992–998.
33. *William M. Lee.* Drug-induced hepatotoxicity // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349, N 5. – P. 474–485.
34. *Zimmerman H.J.* Hepatotoxicity: The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. – New York: Appleton-Century-Crofts, 1978. – P. 349–369.
35. *Zimmerman H.J.* Hepatotoxicity: The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. 2nd ed. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. – P. 428–433.