

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ И ВОПРОСЫ ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

М. Н. Сомова¹, Е. Н. Музалевская², В. А. Николаевский², А. В. Бузлама²,
Г. А. Батищева¹, Ю. Н. Чернов¹

Обзор посвящен вопросам патогенеза и диагностики лекарственно-индуцированных поражений печени. Особое внимание уделено роли в развитии рассматриваемой патологии индивидуальных генетически обусловленных особенностей метаболизма лекарственных средств. Обобщены результаты экспериментальных и клинических исследований эффективности гепатопротекторов в лечении и профилактике гепатотоксичности лекарственных препаратов.

Ключевые слова: гепатотоксичность; лекарственные поражения печени; гепатопротекторы

По данным ВОЗ, за последние десятилетия во всем мире отмечается тенденция к увеличению числа заболеваний печени. Патологией гепатобилиарной зоны страдают более 2 миллиардов человек в мире, что в 100 раз превышает распространенность ВИЧ-инфекции. Одним из важнейших этиологических факторов заболеваний печени являются токсические поражения гепатоцитов (алкогольные и лекарственные), по частоте уступая лишь вирусным гепатитам [40].

Токсичностью в отношении печени, или гепатотоксичностью, обладает ряд химических веществ, способных вызывать немеханическим путем структурно-функциональные повреждения печени. Гепатотоксичностью обладают более 600 химических веществ, включая лекарственные препараты [13, 24].

Лекарственные поражения печени (ЛПП) — это морфологические и функциональные изменения печеночной ткани, вызванные применением лекарственных средств (ЛС) [21]. В мире насчитывается более 2000 центров, анализирующих гепатотоксическое влияние ЛС, среди которых Американская ассоциация гепатологов, Британское и Европейское общество по изучению печени, CDC FDA. Только одно из подразделений FDA (США) в течение суток получает более 1000 сообщений относительно гепатотоксичности ЛС. В Западной Европе на острые лекарственные гепатиты приходится 15 – 20 % случаев молниеносных гепатитов, в России — менее 5 % [9]. Именно ЛПП являются одной из основных причин прекращения клинических испытаний новых фармакологических средств и отзыва ЛС с фармацевтического рынка [1].

Наиболее часто ЛПП вызывают противомикробные и противоопухолевые средства, общие анестетики, психотропные препараты, нестероидные противовос-

палительные средства и ненаркотические анальгетики (парацетамол), антигипертензивные и антиаритмические средства [17].

Кроме того, гепатотоксичностью обладают некоторые растения и созданные на их основе фитопрепараты, например, воронец красный, дубровник, чистотел, кава, мята болотная, сенна, окопник, некоторые биологически активные добавки, в том числе ряд продуктов Herbalife [23, 35]. Чрезмерное увлечение в развитых странах мира альтернативными препаратами, содержащими перечисленные растения, повлияло на увеличение количества ЛПП. В США регулирование оборота продуктов растительного происхождения ограничено законом о пищевых добавках (Dietary Supplement Health and Education Act, 1994), в соответствии с которым мониторинг побочного действия фитопрепаратов после их поступления в продажу не проводится [21].

Патогенез ЛПП

Печень высокочувствительна к повреждающему действию химических соединений вследствие целого ряда факторов. Все токсичные соединения (продукты обмена аминокислот (фенол, крезол, скатол и др.), продукты жизнедеятельности микрофлоры кишечника, экзогенные ксенобиотики) из желудочно-кишечного тракта в первую очередь поступают в печень, являющуюся ключевым органом метаболизма. В процессе биотрансформации ксенобиотиков нередко образуются промежуточные высоко реакционно-способные, то есть способные вступать в многочисленные химические реакции, метаболиты [3, 13, 16].

Процессы метаболизма в печени происходят в эндоплазматической сети (микросомальная система) и/или в митохондриях гепатоцитов. Биотрансформация ЛС происходит обычно в несколько этапов: I этап — несинтетические реакции (окисление, гидролиз, восстановление); II этап — синтетические реакции (конъюгация); III этап — активный транспорт и экскреция биотрансформированных продуктов [16].

Первая фаза метаболизма преимущественно осуществляется микросомальной монооксигеназной систе-

¹ Кафедра клинической фармакологии (зав. — Г. А. Батищева) Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко, 394000, Воронеж, ул. Студенческая, 10.

² Кафедра фармакологии (зав. — проф. В. А. Николаевский), Воронежский государственный университет, 394006, Воронеж, Университетская пл., 1.

мой и ее основным компонентом — цитохромом P-450. Эта система находится под строгим генетическим контролем, высокочувствительна к индуцирующему и ингибирующему действию многих факторов: пищевых продуктов (например, грейпфрутовый и клюквенный соки – ингибиторы CYP450, брюссельская капуста и брокколи — индукторы CYP450), лекарственных растений (например, зверобой продырявленный), алкоголя, компонентов табачного дыма, кофеина. Семейство ферментов цитохрома P-450 (CYP450) локализовано преимущественно в мембранах эндоплазматического ретикулаума гепатоцитов [3]. В настоящее время идентифицировано более 1000 изоферментов (или изоформ) P-450 [12]. Номенклатура изоформ CYP450 представлена на веб-сайте <http://www.cypalleles.ki.se> [34].

Генетический полиморфизм CYP450 определяет существование трех главных фенотипов метаболизаторов (пациенты с точки зрения скорости метаболизма лекарства): средние, медленные и быстрые (экстенсивные). Ускоренный метаболизм может приводить к неэффективности лекарства, замедленный метаболизм — к накоплению лекарства и проявлениям токсического действия. Примером может служить очень длительный период полувыведения пропранолола и хинидина у лиц с наследственно низким уровнем активности изофермента CYP2D6, участвующего в гидроксировании упомянутых лекарственных препаратов. В таком случае риск развития токсических реакций резко возрастает.

Эффективность и безопасность ЛС может быть обусловлена полиморфизмом генов, кодирующих не только ферменты биотрансформации, но и генов транспортеров, участвующих во всасывании, распределении и выведении ЛС из организма: транспортеров органических анионов (OATP-C, OAT-1, OAT-3), транспортеров органических катионов (OCT-1) и гликопротеина P (MDR1) [18].

Риск развития ЛПП значительно возрастает при комбинированном назначении лекарств. Каждый изофермент цитохрома P-450 может катализировать метаболизм нескольких лекарственных соединений. Например, CYP3A4 отвечает за метаболическое превращение более 50 лекарственных соединений. В случае, когда лекарства конкурируют за один участок связывания на изоферменте, происходит замедление метаболизма препарата и увеличение продолжительности его действия. Наиболее распространенными ингибиторами одной или нескольких изоформ CYP450 являются амиодарон, циметидин, эритромицин, кларитромицин, флуоксетин, изониазид, метронидазол, пароксетин, сертралин, противогрибковые препараты (флуконазол, итраконазол, кетоконазол).

Таким образом, при проведении комбинированной медикаментозной терапии необходимо учитывать риск возможных взаимодействий лекарств, прежде всего на этапе метаболизма системой цитохрома P-450 [30, 31].

Синтетические реакции II фазы протекают с участием специфических трансфераз, в основном, в цитозоле и в митохондриях гепатоцитов. Результатом реак-

Таблица 1. Типы и основные патогенетические механизмы поражения печени химическими веществами

Тип поражения печени	Химические вещества	Механизм повреждения печени
Фокальный некроз	парацетамол, четыреххлористый углерод, трихлористый этилен, яд бледной поганки, кокаин, салицилаты, фосфорорганические соединения и др.	Появление свободных радикалов, усиление перекисного окисления липидов. Связывание метаболитов с белками гепатоцитов с появлением аутоантигенов, формирование иммунных комплексов “аутоантиген-аутоантитело”. Развитие Т-клетками опосредованных иммунологических реакций.
Острый гепатит	изониазид, допамин, кетоконазол, фенитоин и др.	
Хронический гепатит	нитрофураны, метилдопа, ацетилсалициловая кислота, изониазид и др.	
Стеатоз печени и стеатогепатит	амиодарон, нифедипин, дилтиазем, глюкокортикостероиды, синтетические эстрогены, тамоксифен, этанол, тетрациклины и др.	Нарушение продукции апопротеинов или блокада ферментов, участвующих в синтезе липопротеинов очень низкой плотности, обеспечивающих выведение триглицеридов из гепатоцита.
Фиброз печени	метотрексат, витамин А, этанол	Индукция функции stellatных клеток: прямой эффект и опосредованный через некрозы гепатоцитов.
Холестаз	антииреоидные препараты, синтетические эстрогены, хлорпромазин, эритромицин, нитрофураны, азатиоприн и др.	Повреждение эпителия желчных протоков. Блокада ферментов, участвующих в захвате, внутриклеточном транспорте, экскреции компонентов желчи из гепатоцита, нарушении тока желчи по внутридольковым каналикулам.
Опухоли	синтетические эстрогены, андрогены, гестагены, даназол и др.	Индукция внутриклеточных ферментов с образованием избыточного количества токсических метаболитов, обладающих канцерогенными свойствами.
Сосудистые повреждения	половые гормоны, цитостатики, азатиоприн, анаболические стероиды и др.	Повреждение внутривисцерального сосудистого русла (расширение синусоидов, образование аневризм, субэндотелиальный отек, обструкция синусоидов, портальных и печеночных венул, перисинусоидальный фиброз).

ций второй фазы биотрансформации является образование гидрофильных соединений, плохо растворимых в липидах, поэтому не проникающих через мембраны клеток и в большинстве случаев фармакологически неактивных. Наиболее важной реакцией II фазы метаболизма лекарств является глюкуронирование с участием глюкуронилтрансфераз, включающих два семейства и более 20 изоферментов. Процесс конъюгации приводит к образованию эфиров глюкуроновой кислоты — глюкуронидов.

Фермент глутатион-S-трансфераза (GST) играет важную роль в защите гепатоцитов от нестабильных электрофильных соединений. Глутатионтрансферазы тесно связаны с системой цитохром P-450 и быстро инактивируют активные метаболиты, образующиеся в I фазе биотрансформации. Конъюгации с глутатионом подвергается гепатотоксический метаболит парацетамола, превращающийся в нетоксическое соединение. Выделено пять изоферментов GST. Генетически обусловленный дефицит GST повышает восприимчивость к токсическому действию ряда препаратов, включая парацетамол [3, 13].

Индивидуальная гиперчувствительность к ЛС может быть обусловлена иммунными нарушениями, когда лекарственное вещество или его метаболит выступает в роли гаптена или полугаптена, связывающихся со специфическими молекулами мембран клеток, в результате чего образуются тропные к гепатоцитам антигены. Возникающая деструкция печеночных клеток приводит к образованию аутоантигенов, на которые по законам ответной иммунной реакции образуются антитела к собственным гепатоцитам. Процесс может приобретать аутоиммунный характер. По такому типу развивается галотановый гепатит. Повреждение печени, связанное с галотаном, обычно встречается после повторного воздействия препарата через сравнительно короткие временные интервалы.

Н. J. Zimmerman еще в 1978 г. предложил разделить гепатотоксические соединения на 2 группы: облигатные и идиосинкратические [38]. К облигатным прямым гепатотоксинам относят химические вещества с предсказуемой кривой зависимости “доза-эффект”, механизм повреждающего действия которых, как правило, хорошо изучен [28]. Отличительной чертой прямой гепатотоксичности этих соединений является воспроизводимость в экспериментах на животных и частое сочетание с поражениями других органов и систем [6].

Таблица 2. Типы лекарственных поражений печени

Тип поражения печени	АЛТ	ЩФ	АЛТ/ЩФ	ПРОГНОЗ
Гепатоцеллюлярный	> 2 · ВГН	Норма	≥ 5 · ВГН	тяжелый
Холестатический	Норма	≥ 2 · ВГН	≤ 2 · ВГН	опасность хронизации
Смешанный	> 2 · ВГН	> 2 · ВГН	2 – 5 · ВГН	процесса

Примечание. ВГН — верхняя граница нормы показателя.

Число ЛС, обладающих дозозависимой гепатотоксичностью, невелико — парацетамол, метотрексат, амиодарон, эстрогены, анаболические гормоны, меркаптопурин и др. [28]. При этом может происходить как непосредственное воздействие на структуру гепатоцита (например, токсическим метаболитом парацетамола N-ацетил-парабензохинониминном, NAPQI), так и опосредованное влияние на специфические метаболические процессы (например, торможение синтеза белка цитостатическими антибиотиками). В большинстве случаев прямая гепатотоксичность приводит к некрозу печени [27].

Одна из основных мишеней токсинов — митохондриальный аппарат гепатоцита. Митохондриальная дисфункция признана определяющей в реализации гепатотоксичности [36]. В связи с этим возможные отличия в митохондриальном аппарате людей и животных диктуют необходимость тщательного отбора вида подопытных животных для воспроизведения гепатотоксичности лекарств. Так, крысы обладают устойчивостью к повреждающему действию ацетаминофена (парацетамола), поэтому оптимальная экспериментальная модель поражения печени данным ЛС подразумевает использование в качестве объекта исследования мышей [29].

Идиосинкратические поражения печени встречаются чаще облигатных, непредсказуемы, дозозависимы, не воспроизводятся в эксперименте. В большинстве случаев связаны с генетическими особенностями метаболизма ЛС.

В соответствии с классификацией, основанной на гистологических изменениях в печени (2007 г.), выделяют несколько типов заболеваний печени, вызываемых химическими веществами (табл. 1) [20, 22].

Диагностика ЛПП

Ключевым моментом в установлении диагноза ЛПП является подробный фармакологический анамнез. Важно обратить внимание на связь между приемом ЛС, фитопрепаратов, биологически активных добавок, которые могут способствовать развитию ЛПП [32].

Диагноз ЛПП, как правило, является диагнозом исключения [6]. Сложность дифференциальной диагностики обусловлена отсутствием патогномичных клинических, лабораторных, морфологических признаков, характерных для вирусного или алкогольного поражения печени [32].

Основными критериями верификации ЛПП, согласно Guidelines in the Recognition and Prevention of Hepatotoxicity in Clinical Practice (2001), являются:

1. Временной интервал между приемом препарата и развитием гепатотоксичной реакции: возможный — от 5 до 90 дней; сомнительный — 90 дней и более.

2. Исключение альтернативной причины поражения печени путем тщательного обследования, включая биопсию печени.

3. Течение реакции после отмены препарата: возможное ЛПП — снижение уровня печеночных фер-

ментов на 50 % от исходного в течение 8 дней; определенное ЛПП — снижение уровня печеночных ферментов на 50 % в течение 30 дней — для гепатоцеллюлярного и 180 дней — для холестатического поражения печени.

4. Положительный ответ на повторное введение препарата – повышение уровня ферментов в 2 и более раза.

Биопсия печени не входит в перечень обязательных диагностических процедур для установления ЛПП. Диагноз ЛПП может быть установлен и без проведения этого исследования, тем более, что признаки острого гепатита являются прямым противопоказанием к проведению пункционной биопсии. В случаях хронического течения заболевания биопсия печени позволяет провести дифференциальный диагноз с другими диффузными заболеваниями печени, имеющими характерные морфологические проявления.

Согласно критериям Совета международных научных медицинских организаций (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) выделяют следующие типы ЛПП: гепатоцеллюлярное, холестатическое или смешанное (табл. 2) [39].

Использование термина “лекарственное поражение печени” в МКБ-10 не предусмотрено, поэтому состояния, идентифицированные как “лекарственная идиосинкразическая болезнь печени” и “лекарственная токсическая болезнь печени” кодируются под грифом K71 — “токсические поражения печени” с уточнением по клинико-морфологическим формам заболевания [39].

Лечение ЛПП

В случае развития ЛПП необходима максимально полная отмена всех назначенных больному ЛС [11]. В подобной ситуации сложной задачей является ведение пациентов с ЛПП, получающих терапию по жизненным показаниям. Примерами могут служить полихимиотерапия у онкологических больных, комплексные противотуберкулезные, антиретровирусные и иммуносупрессивные схемы лечения.

Специфических методов лечения ЛПП в настоящее время не существует, исключением является антидот ацетаминофена — N-ацетилцистеин. В связи с этим основным направлением патогенетической терапии ЛПП является применение средств с гепатопротекторной активностью.

К гепатопротекторам относятся ЛС, повышающие устойчивость гепатоцитов к патологическим воздействиям, усиливающие их дезинтоксикационную функцию и способствующие восстановлению нарушенных функций печеночных клеток.

В настоящее время при ЛПП используются следующие группы гепатопротекторов [15]:

- 1) препараты растительного происхождения;
- 2) препараты преимущественно непрямого детоксицирующего действия;
- 3) препараты урсодезоксихолевой кислоты.

Несмотря на достаточно широкий ассортимент гепатопротекторных средств, представленный на рос-

сийском фармацевтическом рынке, доказательная база, подтверждающая эффективность данных препаратов в контролируемых клинических исследованиях, требует дальнейшей разработки [11]. Особое внимание привлекают те немногие клинические исследования, которые посвящены изучению эффективности гепатопротекторов при поражениях печени противоопухолевыми и противотуберкулезными препаратами в связи с тем, что отмена препарата, вызвавшего ЛПП ухудшает эффективность лечения основного заболевания.

1. Препараты растительного происхождения. Наиболее распространены препараты, содержащие флавоноиды расторопши пятнистой (*Silybum marianum*), основным из которых является силимарин (представляет собой смесь изомеров силибинина, силикристина, силидианина) [15].

Одним из показаний для назначения препаратов расторопши пятнистой являются различные токсические поражения печени, в том числе при отравлении грибами, нарушениях алкогольного и лекарственного генеза. В ряде исследований показана способность силибинина при внутривенном введении (Легалон SIL) блокировать специфические места связывания и транспортные системы одного из токсинов бледной поганки — α -амантина, что позволяет (по данным контролируемых и неконтролируемых исследований) снизить летальность больных при токсическом поражении печени [8]. Кроме того, под влиянием силибинина увеличивается содержание ядерной и цитоплазматической РНК в гепатоцитах, следствием чего является увеличение синтеза белка и ускорение регенерации гепатоцитов. Силибинин не влияет на репликацию и транскрипцию в измененных клетках, что исключает возможность опухолепролиферирующего действия [15]. В экспериментальном исследовании на модели токсического гепатита достоверно установлена способность силимарина увеличивать выживаемость животных [19].

Значительную доказательную базу в отношении ЛПП имеет препарат Легалон. Так, в плацебо-контролируемом исследовании показана эффективность Легалона при жировой дистрофии печени, связанной с воздействием гепатотоксичных лекарств. Высокая эффективность Легалона при лекарственных гепатитах, в том числе, связанных с приемом психотропных препаратов, показана в открытом контролируемом исследовании и двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [8].

Особый интерес представляют проводимые в настоящее время 2 плацебо-контролируемых исследования эффективности силимарина для профилактики ЛПП при противотуберкулезной терапии: PESONHERZ (2011 – 2013 гг.) и Trial of Silymarin for Chronic Liver Diseases (SynCH).

2. Препараты преимущественно непрямого детоксицирующего действия. Основной представитель группы — адеметионин, представляющий собой S-аденозил-L-метионин (SAM), имеющий основное

значение в биохимических реакциях трансметилирования (синтез фосфолипидов, нуклеиновых кислот, метилирование токсических соединений во второй фазе метаболизма ксенобиотиков), транссульфатирования (синтез цистеина, глутатиона и таурина), и аминопропилирования (синтез биогенных аминов из орнитина), где служит либо донатором SH-групп, либо модулятором ряда ферментов [4, 15]. Предполагаемый эффект SAM заключается в повышении синтеза и запасов в печени глутатиона, при достаточном количестве которого гепатоциты наименее подвержены токсическому действию метаболитов ЛС [7].

Клинические исследования показали положительный эффект адеметионина при развитии гепатотоксических лекарственных реакций, обусловленных химиотерапией у онкологических больных [2]. Наиболее убедительными являются опубликованные D. Santini и соавт. [33] результаты открытого исследования эффективности адеметионина у больных со злокачественными новообразованиями с диагностированным поражением печени, обусловленным проведением полихимиотерапии [14]. В ходе исследования всего лишь одному больному из 50 потребовалось снижение дозы химиопрепаратов в связи с гепатотоксичностью, а последующие циклы терапии были отложены у 3 пациентов, что можно рассматривать как весьма существенный результат [4, 33]. Следует отметить, что эффективность препарата была одинаковой у пациентов как с наличием, так и отсутствием метастазов в печени. Схожие результаты были отмечены в ретроспективных исследованиях эффективности адеметионина в профилактике гепатотоксичности противопухолевой терапии у пациентов с колоректальным раком (2011 г.) [37].

Результаты отечественного исследования больных гемобластозами с печеночно-клеточной недостаточностью, проведенного на базе ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, также указывают на высокую эффективность применения адеметионина (гептрала) с целью восстановления функциональных свойств гепатоцитов при лекарственной гепатотоксичности. Результаты данного исследования послужили основанием для разработки алгоритмов сопроводительной терапии онкобольных для предупреждения и устранения гепатотоксичности противоопухолевых средств [14].

К препаратам непрямого детоксицирующего действия относится группа энергосберегающих антигипоксантов, разработанных на основе янтарной кислоты (сукцината). К их числу относятся инфузионный раствор янтарной кислоты реамберин и оригинальный отечественный многокомпонентный инфузионный раствор ремаксол, в состав которого входят янтарная кислота, метионин, никотинамид, рибоксин, а также мелгумин [11].

Ремаксол — гепатопротектор, стимулирующий синтез эндогенного адеметионина. Эффективность препарата доказана в экспериментальных и клинических исследованиях. Сравнительное исследование на экспе-

риментальных животных (модель токсического поражения печени четыреххлористым углеродом) продемонстрировало способность ремаксола увеличивать концентрацию эндогенного адеметионина в клетках печени, при аналогичной эффективности экзогенного адеметионина.

Детоксицирующее действие ремаксола было оценено *in vivo* на модели токсикоза, индуцированного противоопухолевым препаратом цисплатином, широко используемым в схемах полихимиотерапии. При этом показано отсутствие влияния ремаксола на рост и метастазирование изученных экспериментальных опухолей, что подтверждает безопасность применения препарата у больных со злокачественными новообразованиями. Эффективность гепатопротекторного, антигипоксического и мембраностабилизирующего действия ремаксола продемонстрирована на примере ЛПП на фоне противотуберкулезной терапии. На фоне лечения ремаксомом значительно уменьшалась продолжительность клинических проявлений поражения печени, нормализовались лабораторные показатели [10].

4. *Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)*. УДХК — гидрофильная нетоксичная третичная желчная кислота. Механизмы действия ее многообразны и окончательно не изучены, однако, накопленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о холелитолитическом, холеретическом, антиоксидантном и антиапоптотическом, антифиброгическом, гипохолестеринемическом эффектах. Назначение УДХК считается наиболее оправданным при заболеваниях печени, сопровождающихся или вызванных холестазом [15]. Клинические исследования гепатопротекторного средства УДХК на фоне приема противотуберкулезных препаратов (изониазид, рифампицин, пиразинамид) продемонстрировали антихолестатическое действие, улучшение показателей печеночных трансаминаз [5]. Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, подтверждающие эффективность УДХК при ЛПП, до настоящего времени не проведены.

В связи с выше изложенным, актуальное значение сохраняет поиск новых веществ с гепатопротекторной активностью, включая средства других фармакологических групп. Так, в ряде экспериментальных исследований продемонстрировано гепатопротекторное действие телмисартана и эналаприла при парацетамол-индуцированном поражении печени, а также телмисартана при ЛПП, обусловленном действием противоопухолевых средств, что приводило к улучшению морфологической картины и биохимических показателей [25]. Использование эналаприла при парацетамол-индуцированном поражении печени было сопоставимо по эффективности с результатами применения N-ацетилцистеина в группе сравнения [26].

Таким образом, проблема ЛПП имеет большое клиническое значение в связи с высокой распространенностью, сложностями дифференциальной диагностики, отсутствием специфических и высокоэффективных методов лечения. Перспективным направлением

для оптимизации диагностики ЛПП является внедрение методов фармакогенетического тестирования и выявление новых специфических маркеров поражения печени ЛС на ранних стадиях патологического процесса. Необходима разработка алгоритмов прогнозирования риска развития токсических поражений печени в зависимости от различных факторов (пол, возраст, характер питания, злоупотребление алкоголем, табакокурение, профессиональные вредности, сопутствующая патология, комбинированное применение ЛС и др.) и поиск принципиально новых подходов в лечении ЛПП с учетом клинико-морфологического типа поражения печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Астахова, В. К. Лепяхин, *Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности*, 2-е изд., Эксмо, Москва (2008).
2. Н. В. Бабанина, *Леч. врач*, № 2, 62 – 64 (2013).
3. Л. И. Буторова, А. В. Калинин, А. Ф. Логинов, *Лекарственные поражения печени* (2010).
4. Т. И. Виноградова, Д. С. Суханов, Н. В. Заболотных и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **74**(2), 34 – 38 (2011).
5. А. А. Вонзенько, В. А. Аксёнов, В. С. Одинец, *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, № 5, 26 – 32 (2011).
6. В. Герок, *Заболевания печени и желчевыводительной системы (пер. с нем.)*, МЕДпресс-информ, Москва (2009).
7. Е. Ю. Еремина, *Проблемы женского здоровья*, **6**(4), (2011).
8. А. Н. Казюлин, Л. З. Вельшер, Н. Н. Данилевская, Е. А. Маевская, *Фарматека*, № 8, 37 – 44 (2012).
9. А. В. Калинин, А. Ф. Логинов, А. И. Хазанов, *Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: руководство для врачей*, 2-е изд., МЕДпресс-информ, Москва (2011).
10. А. Н. Калягин, *Сиб. мед. журн.*, № 5, 148 – 149 (2010).
11. А. Н. Калягин, Е. И. Поблинкова, *Альманах сестринского дела*, № 1, 7 – 11 (2012).
12. В. Г. Кукес, С. В. Грачева, Д. А. Сычев, Г. В. Раменская, *Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей*, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2008).
13. С. А. Кудченко, *Основы токсикологии*, Санкт-Петербург (2002).
14. В. Б. Ларионова, Э. Г. Горожанская, А. О. Буеверов и др., *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, № 5, 9 – 15 (2008).
15. С. В. Оковитый, Д. С. Суханов, М. Г. Романцов, *Тер. арх.*, № 2, 62 – 68 (2012).
16. С. Д. Подымова, *Болезни печени*, Медицина, Москва (2005).
17. Т. В. Полунина, И. В. Маев, *Фарматека*, № 12 (127), 63 – 71 (2006).
18. Д. А. Сычев, Г. В. Раменская, И. В. Игнатъев, В. Г. Кукес, *Клиническая фармакогенетика*, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2007).
19. А. Н. Тауки, В. Н. Федоров, З. А. Куница и др., *Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова*, № 1, 66 – 73 (2010).
20. С. Г. Хомерики, *Экспер. и клин. гастроэнтерол.*, № 6, 11 – 21 (2011).
21. С. Г. Хомерики, Н. М. Хомерики, *Лекарственные поражения печени*, Форте Принт, Москва (2012).
22. Э. П. Яковенко, А. В. Яковенко, А. Н. Иванов и др., *Леч. врач*, № 2, 16 – 21 (2011).
23. С. Bunchorntavakul, K. R. Reddy, *Aliment Pharmacol Ther.*, **37**(1), 3 – 17 (2013).
24. T. J. Davern, *Clin Liver Dis*, **16**(2), 231 – 45 (2012).
25. A. A. Fouad, A. S. Al-Mulhim, I. Jresat, *W. Eur. J. Pharmacol.*, **15**, 64 – 71 (2012).
26. A. A. Fouad, A. S. Al-Mulhim, I. Jresat, *Toxicology*, **28**;**300**(3), 149 – 57 (2012).
27. A. M. Larson, J. Polson, R. J. Fontana, et al., *Hepatology*, № 42, 1364 – 1372 (2005).
28. W. M. Lee, *N. Engl. J. Med.*, **349**(5), 474 – 485 (2003).
29. M. R. McGill, C. D. Williams, Y. Xie, A., *Toxicol Appl Pharmacol.*, **1**;**264**(3), 387 – 94 (2012).
30. V. J. Navarro, J. R. Senior, *N. Engl. J. Med.*, **354**(7), 731 – 739 (2006).
31. E. P. Neve, M. Ingelman-Sundberg, *J. Biol. Chem.*, **275**(22), 17130 – 17135 (2000).
32. *Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury* (2008).
33. D. Santini, B. Vincenzi, C. Massacesi, et al., *Anticancer Res.*, **23**, 5173 – 5180 (2003).
34. S. C. Sim, I. M. Ingelman-Sundberg, *Methods Mol. Biol.*, **987**, 251 – 9 (2013).
35. R. Teschke, A. Wolff, C. Frenzel, et al., *Liver Int.*, **32**(10), 1543 – 56 (2012).
36. M. Vidali, M. Hidestrand, E. Eliasson, et al., *J. Biol. Chem.*, **279**(49), 50949 – 50955 (2004).
37. B. Vincenzi, D Santini, AM Frezza, et al., *Expert Opin Drug Saf.*, **10**(3), 345 – 49 (2011).
38. H. J. Zimmerman, *Drugs*, **16**(1), 25 – 45 (1978).
39. P. B. Watkins, L. B. Seeff, *Hepatology*, **43**, 618 – 31 (2006).
40. <http://gepatologiya.ru/news2012/>.

Поступила 16.06.13

DRUG-INDUCED LIVER DAMAGE AND THE PROBLEM OF ITS PHARMACOLOGICAL CORRECTION

M. N. Somova¹, E. N. Muzalevskaya², V. A. Nikolaevskii², A. V. Buzlama², G. A. Batishcheva¹, and Yu. N. Chernov¹

¹ Department of Pharmacology, Voronezh State Medical University, Studencheskaya ul. 10, Voronezh, 394000, Russia

² Department of Pharmacy, Voronezh State University, Universitetskaya pl. 1, Voronezh, 394006, Russia

This review summarizes data on the pathogenesis and diagnostics of drug-induced liver damage. Special attention is paid to the role of individual genetically determined characteristics of drug metabolism in the development of this pathology. Results of experimental and clinical studies of the efficacy of hepatoprotectors in the treatment and prevention of the drug-induced hepatotoxicity are generalized.

Keywords: hepatotoxicity; drug-induced liver damage; hepatoprotectors