Лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом в практике невролога и психиатра

Остроумова О.Д.^{1,2}, Ших Е.В.², Ших Н.В.², Остроумова Т.М.², Исаакян Ю.А.²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Среди лекарственных повреждений печени (ЛПП) холестатический тип по частоте встречаемости занимает второе место (от 20 до 40%), наиболее распространенным является гепатоцеллюлярный вариант (до 78%). В силу этой причины врачи разных специальностей, в том числе неврологи и психиатры, не мониторят показатели холестаза, и лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом (ЛИППХ) остается нераспознанным. Актуальность данной проблемы высока, так как частота летальных исходов на фоне ЛИППХ лишь немногим уступает таковой при гепатоцеллюлярном типе; кроме того, ЛИППХ гораздо чаще принимает затяжное течение и при нем более высок риск развития хронических поражений печени.

Из лекарственных средств, применяемых в неврологии и психиатрии, «лидерами» по числу ЛИППХ являются антидепрессанты, как трициклические (амитриптилин, имипрамин), так и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС: пароксетин, сертралин, флуоксетин, циталопрам, эсциталопрам), антипсихотики (хлорпромазин, флуфеназин), противоэпилептические препараты (главным образом, карбамазепин).

В случае наличия у пациента в анамнезе ЛПП на какой-либо препарат следует выбрать другой препарат из этой группы с минимальным риском развития ЛПП. Если в анамнезе есть указание на ЛПП на прием антидепрессантов, рекомендуется выбрать СИОЗС. В процессе лечения необходимо контролировать не только активность трансаминаз и билирубина, но и показатели холестаза (щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза).

Ключевые слова: лекарственные поражения печени; лекарственно-индуцированные поражения печени с холестазом; антидепрессанты; антипсихотики; противоэпилептические лекарственные средства.

Контакты: Ольга Дмитриевна Остроумова; ostroumova.olga@mail.ru

Для ссылки: Остроумова ОД, Ших ЕВ, Ших НВ и др. Лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом в практике невролога и психиатра. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(1):14–21. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-14-21

Drug-induced liver injury with cholestasis in the neurologist and psychiatric practice

Ostroumova O.D.^{1,2}, Shikh E.V.², Shikh N.V.², Ostroumova T.M.², Isaakyan Y.A.²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

¹2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Among drug-induced liver injuries (DILI), the cholestatic type is second in frequency (from 20 to 40%), the most common is the hepatocellular variant (up to 78%). For this reason, practitioners of various specialties, including neurologists and psychiatrists, do not monitor cholestasis parameters, and drug-induced liver injury with cholestasis (DILIC) remains unrecognized. The urgency of this problem is great, because the frequency of deaths in DILIC is only slightly lower than in the hepatocellular type; in addition, it DILIC is much more likely to become persistent increasing the risk of chronic liver injury.

Among the drugs used in neurology and psychiatry, the “leaders” in terms of the number of DILIC are antidepressants, both tricyclic (amitriptyline, imipramine) and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs: paroxetine, sertraline, fluoxetine, citalopram, escitalopram), antidepressants, antipsychotics (chlorpromazine, fluphenazine), anticonvulsants (mainly carbamazepine).

If the patient has a history of DILI caused by any of the forementioned medications, the agent should be switched to another drug from the same group with a minimal risk of DILI. If there is a history of DILI associated with antidepressants, it is recommended to choose SSRIs. It is necessary to monitor not only the activity of transaminases and bilirubin, but also the cholestasis parameters (alkaline phosphatase, γ -glutamyl transpeptidase) during treatment.

Keywords: drug-induced liver disease; drug-induced liver damage with cholestasis; antidepressants; antipsychotics; anticonvulsants.

Contact: Olga Dmitrievna Ostroumova; ostroumova.olga@mail.ru

For reference: Ostroumova OD, Shikh EV, Shikh NV, et al. Drug-induced liver injury with cholestasis in the neurologist and psychiatric practice. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(1):14–21. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-14-21

Одними из наиболее частых нежелательных лекарственных реакций (НЛР) являются лекарственные повреждения печени (ЛПП), на их долю приходится почти 10% всех побочных эффектов лекарственных средств (ЛС) [1, 2]. ЛПП принято разделять на следующие типы [3]: гепатоцеллюлярный, холестатический и смешанный. Холестатический вариант характеризуется повышением уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), превышающим верхнюю границу нормы (ВГН) в 2 раза и более, или соотношением аланиминотрансфераза (АЛТ) / ЩФ ≤ 2 [3]. Одно и то же ЛС может стать причиной различных типов ЛПП [4–6]. Холестатический вариант по частоте встречаемости занимает второе место (20–40% от всех ЛПП), наиболее распространен гепатоцеллюлярный вариант (40–78%) [7, 8]. Видимо, в силу этой причины врачи разных специальностей, в том числе неврологи и психиатры, в большей степени мониторят уровни печеночных трансаминаз (АЛТ, аспартатаминотрансферазы – АСТ), игнорируя показатели холестаза (ЩФ, гамма-глутамилтрансферазу – ГГТ), и лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом (ЛИППХ) часто остается нераспознанным. На самом деле актуальность данной проблемы велика, так как частота летальных исходов на фоне ЛИППХ лишь немногим уступает таковой при гепатоцеллюлярном типе ЛПП; кроме того, при ЛИППХ более высок риск развития хронических поражений печени [3, 4].

Симптомы холестаза включают кожный зуд, желтушность (однако бывают и безжелтушные варианты), запоры, привкус горечи во рту, болезненность в правом подреберье, темный цвет мочи и обесцвечивание кала. Могут присутствовать симптомы гиперчувствительности (иммуноаллергические проявления): лихорадка, сыпь, эозинофилия. Диагностика холестаза заключается в определении повышения уровней билирубина, ЩФ, ГГТ, общего холестерина, желчных кислот в сыворотке крови [1–3].

В неврологической практике с развитием ЛИППХ ассоциирован прием многих классов ЛС, таких как антидепрессанты, антипсихотики, противосудорожные ЛС. Возможные механизмы развития ЛИППХ на фоне их приема, а также степень вероятности взаимосвязи «ЛС – ЛПП» суммированы в таблице [5–11].

Антидепрессанты

Среди **трициклических антидепрессантов (ТЦА)** с развитием ЛИППХ ассоциируются **амитриптилин** и **имипрамин** (см. таблицу) [10–13]. На фоне приема обоих препаратов в основном встречается бессимптомное повышение уровней печеночных ферментов (до 20% случаев), однако в редких случаях данные ЛС вызывают острое повреждение печени с клиническими симптомами [6, 13]. Дебют симптомов на фоне лечения имипрамином обычно приходится на период с 1-й по 8-ю неделю после старта терапии, тогда как на фоне лечения амитриптилином этот период крайне вариабелен – от 1 до 14 мес после инициации лечения [6]. Симптомы гиперчувствительности встречаются часто, но обычно слабо выражены и преходящи. Острое повреждение печени, вызванное этими ТЦА, как правило, заканчивается выздоровлением, но сообщалось о прогрессирующих и даже фатальных случаях острого холестатического гепатита и длительнопротекающего ЛИППХ с желтухой, напоминающего так называемый синдром «исчезающих желчных

протоков» [13–15]. Повторный прием амитриптилина или имипрамина обычно быстро приводит к рецидиву острого повреждения печени, которое может закончиться летальным исходом, поэтому повторное назначение не рекомендуется. Кроме того, хотя и не во всех случаях, может быть перекрестная реактивность с другими ТЦА [6]. Поэтому в случае наличия в анамнезе ЛПП на какой-либо ТЦА в последующем лучше выбрать антидепрессант из другого класса, предпочтительнее – СИОЗС с минимальным риском развития ЛПП. Если же все-таки есть необходимость назначения ТЦА, то следует выбирать препарат с низким риском развития ЛПП, начинать терапию с минимальных доз и тщательно мониторить клинические симптомы и лабораторные показатели, отражающие функцию печени [2, 5, 9].

СИОЗС. Из антидепрессантов этой группы развитие ЛИППХ ассоциируется с приемом **пароксетина, сертралина, флуоксетина, циталопрама, эсциталопрама** [6, 7, 9]. Отклонения лабораторных показателей, характеризующих функцию печени, встречаются менее чем у 1% пациентов, получающих перечисленные ЛС из группы СИОЗС, повышение обычно незначительное и редко требует снижения дозы или прекращения приема препарата. Однако описаны отдельные редкие случаи острого повреждения печени с клинической симптоматикой (желтушный и безжелтушный варианты), обычно легкой или средней степени тяжести; на фоне лечения пароксетином и сертралином зарегистрированы и тяжелые случаи с развитием печеночной недостаточности [6, 16]. Симптомы гиперчувствительности встречаются редко. Дебют клинико-лабораторных проявлений ЛПП обычно происходит через 2–10 нед после старта терапии циталопрамом, через 2–12 нед – флуоксетином, 2–16 нед – пароксетином; наиболее вариабельно время начала симптомов ЛПП, ассоциированного с приемом сертралина: от 2 до 24 нед. У больных, получавших лечение пароксетином, описано развитие хронического ЛПП. В случае развития ЛИППХ с клиническими проявлениями необходима немедленная отмена препарата-индуктора, в таком случае клинические симптомы и лабораторные признаки обычно исчезают в течение нескольких дней. В случае повторного назначения антидепрессантов необходимо учитывать тот факт, что лица с непереносимостью одного препарата из группы СИОЗС могут иметь аналогичные реакции и на другие СИОЗС [2, 6, 16]. Тем не менее в случае развития ЛПП на фоне приема ЛС из группы СИОЗС наиболее оправданной считается тактика назначения другого препарата из данной группы с меньшим риском развития ЛПП с соблюдением определенных мер осторожности: начало терапии с минимальной дозы, медленная титрация и тщательный мониторинг клинико-лабораторных симптомов. Замена на антидепрессанты других классов не рекомендована в связи с тем, что риск развития ЛПП наименьший именно у класса СИОЗС.

Ингибиторы МАО. Среди антидепрессантов этой группы отдельные клинические случаи ЛИППХ описаны на фоне приема **фенелзина** и **транилципромина**, хотя обычно они вызывают гепатоцеллюлярный вариант ЛПП [6, 17]. Поскольку отмечены перекрестные нежелательные реакции (НР) с развитием ЛПП с другими ингибиторами МАО, в случае развития ЛИППХ на фоне какого-либо препарата из этой группы рекомендуется его замена на СИОЗС или ТЦА [6].

ЛС, прием которых ассоциирован с ЛИППХ [5–11]
Drugs, associated with DILIC [5–11]

ЛС	Комментарии	Предполагаемый механизм гепатотоксичности	Уровень доказательности
Антидепрессанты			
<i>Трициклические антидепрессанты</i>			
Амитриптилин	Случаи ЛПП с клиническими проявлениями редки. Тип ЛПП различен. Имеются описания случаев острого холестатического гепатита с развитием синдрома «исчезающих желчных протоков»	Токсическое воздействие метаболитов	<i>B</i>
Имипрамин	Описаны отдельные клинические случаи. Тип ЛПП различен	Аллергическая реакция по типу гиперчувствительности к продуктам его метаболизма в печени	<i>B</i>
<i>Ингибиторы MAO</i>			
Фенелзин	Описаны отдельные клинические случаи ЛИППХ, типичный вариант ЛПП – гепатоцеллюлярный	Прямое токсическое воздействие или реакция гиперчувствительности	<i>C</i>
Транилципромин		Прямое токсическое воздействие метаболитов	<i>D</i>
<i>СИОЗС</i>			
Циталопрам, эсциталопрам	Описание отдельных клинических случаев. Тип ЛПП различен	Токсическое воздействие метаболитов	<i>C</i>
Флуоксетин			<i>C</i>
Пароксетин			<i>B</i>
Сертралин			<i>B</i>
<i>Другие антидепрессанты</i>			
Тразодон	Описание отдельных клинических случаев. Тип ЛПП – обычно гепатоцеллюлярный, но описаны случаи смешанного и холестатического ЛПП	То же	<i>B</i>
Бупропион	Описание отдельных клинических случаев. Тип ЛПП различен	« «	<i>C</i>
Антипсихотики (нейролептики)			
Галоперидол	Тип ЛПП – обычно холестатический или смешанный	« «	<i>B</i>
Хлорпромазин	Самое известное ЛС, ассоциированное с развитием ЛИППХ. Тип ЛПП – холестатический или смешанный. Описано развитие синдрома «исчезающих желчных протоков»	Аллергическая реакция по типу гиперчувствительности	<i>A</i>
Прохлорперазин	Описание отдельных клинических случаев	Не известен, предполагают, что такой же, как и у других препаратов данного класса	Не классифицирован
Флуфеназин	Тип ЛПП – обычно холестатический или смешанный. Описаны случаи с затяжным течением и развитием синдрома «исчезающих желчных протоков»	Аллергическая реакция по типу гиперчувствительности	<i>C</i>
Тиоридазин	Описание отдельных клинических случаев. Тип ЛПП – обычно холестатический, может быть смешанный и гепатоцеллюлярный	Токсическое воздействие метаболитов	Не классифицирован
Трифлуоперазин	Описание отдельных клинических случаев. Тип ЛПП – обычно холестатический или смешанный	Аллергическая реакция по типу гиперчувствительности	Не классифицирован
Азенапин	Описание единственного клинического случая ЛИППХ	Не известен	<i>D</i>
Клозапин	Тип ЛПП – обычно гепатоцеллюлярный или смешанный, может быть холестатический	« «	<i>B</i>
Оланзапин	Тип ЛПП различен	Токсическое воздействие метаболитов	Не классифицирован
Рisperидон	Тип ЛПП – обычно холестатический, описаны и другие типы	Не известен	<i>C</i>

ЛС	Комментарии	Предполагаемый механизм гепатотоксичности	Уровень доказательности
Противоэпилептические средства			
Карбамазепин	Тип ЛПП — обычно смешанный или холестатический. Описаны случаи с летальным исходом	Аллергическая реакция по типу гиперчувствительности и/или иммунологическая реакция на генерируемый в процессе метаболизма комплекс «ЛС — белок» (метаболиты выступают в роли гаптена)	A
Окскарбазепин	Преимущественно смешанный тип, встречаются гепатоцеллюлярный и холестатический типы	на генерируемый в процессе метаболизма комплекс «ЛС — белок» (метаболиты выступают в роли гаптена)	D
Фенобарбитал			A
Габапентин	Описание отдельных клинических случаев; очень редко встречается повышение уровней печеночных ферментов по холестатическому типу	Не известен	C
Фенитоин	Описано более 100 клинических случаев; частота от 1 на 1000 до 1 на 10 000, зависит от расы и этнической принадлежности. Наиболее часто — смешанный тип ЛПП, холестатический тип — в редких случаях	Аллергическая реакция по типу гиперчувствительности	A
Прегабалин	Описание отдельных клинических случаев. Тип ЛПП различен, в том числе холестатический	Идиосинкразический: иммуноопосредованные реакции с участием различных ферментных систем	C
Зонисамид	Описаны несколько клинических случаев, в том числе один случай развития синдрома «исчезающих желчных протоков»	Аллергическая реакция по типу гиперчувствительности	D
Бензодиазепины			
Хлордиазепоксид Клоназепам Диазепам Флуразепам Триазолам Клоразепам Алпрозолам	Описание отдельных клинических случаев. Тип ЛПП — холестатический или смешанный, может быть гепатоцеллюлярный	Вероятно, реакция на промежуточные продукты метаболизма ЛС данной группы	D

Примечания. MAO — моноаминоксидаза; СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Уровни доказательности [6]: A — хорошо установленная (доказанная и документированная) причина повреждения печени с клиническими проявлениями; B — весьма вероятная причина повреждения печени с клиническими проявлениями; C — вероятная причина повреждения печени с клиническими проявлениями; D — возможная причина повреждения печени с клиническими проявлениями; E — маловероятная причина повреждения печени с клиническими проявлениями; E* — недоказанная, но подозреваемая причина повреждения печени с клиническими проявлениями.

Среди других антидепрессантов следует упомянуть **тразодон** и **бупропион** [16, 18]. По крайней мере более 10 случаев острых клинически очевидных эпизодов повреждения печени с выраженным повышением уровней печеночных ферментов с желтухой или без желтухи были зарегистрированы у пациентов, получавших тразодон; в случае бупропиона подобные описания единичны [6]. В случае ЛПП на фоне приема тразодона время появления клинической симптоматики сильно варьирует — от нескольких дней до 6 мес, на фоне терапии бупропионом оно составляет от 1 до 3 мес. В нескольких случаях имели место иммуноаллергические проявления, выраженные в минимальной степени. Имеются сообщения о единичных случаях развития острой печеночной недостаточности с летальным исходом и хронического гепатита на фоне лечения обоими препаратами [16, 19].

Антипсихотики

Самый известный в неврологической практике препарат, вызывающий ЛИППХ, — это **хлорпромазин**. Обыч-

но желтуха развивается через 1–5 нед после старта терапии хлорпромазином, которая может быть весьма продолжительной (до 7% случаев холестаза), и в таком случае она ассоциирована с синдромом «исчезающих желчных протоков» [6, 20]. В единичных случаях развиваются такие аллергические проявления, как лихорадка, которые характеризуются легким течением и проходят самостоятельно [6]. В случае бессимптомного повышения уровней печеночных ферментов на фоне приема хлорпромазина обычно не требуется коррекции дозы препарата или его отмены. Острый холестатический гепатит, вызванный приемом хлорпромазина, является доброкачественным и, как правило, проходит самостоятельно, однако в таком случае прием препарата необходимо прекратить. Многие пациенты с хроническим холестазом в конечном итоге также выздоравливают, однако у них часто наблюдается стойкое повышение уровней печеночных ферментов и может развиваться билиарный цирроз печени. Описаны смертельные случаи хлорпромазин-индуцированного ЛПП [20]. Возобновление приема этого

препарата, как правило, быстро приводит к рецидиву острого повреждения печени, поэтому его следует избегать [6]. Пациенты с ЛПП, вызванным хлорпромазином, могут иметь перекрестную чувствительность к другим фенотиазинам, однако они хорошо переносят прием других нейролептиков [6].

У 40% пациентов, длительное время находящихся на терапии **флуфеназином**, происходит повышение уровней печеночных ферментов, однако это повышение, как правило, бессимптомное, редко превосходит ВГН в 3 раза и более, и даже при продолжении терапии флуфеназином данные показатели самостоятельно возвращаются к нормальным значениям [6]. Известно о нескольких случаях возникновения острого поражения печени на фоне приема флуфеназина, дебют клинико-лабораторных проявлений ЛПП на фоне приема фенотиазидов обычно возникает через 1–4 нед после старта терапии [6, 20]. Иммуноаллергические признаки встречаются редко и проходят самостоятельно. Наиболее значим тот факт, что желтуха, вызванная приемом фенотиазидов, как правило, весьма продолжительна и напоминает синдром «исчезающих желчных протоков» [6].

На фоне приема **прохлорперазина**, **трифлуоперазина** и **тиоридазина** может происходить незначительное повышение лабораторных показателей, характеризующих функцию печени, которое не требует какой-либо коррекции дозы препарата либо его отмены. Желтуха развивается через 1–4 нед после старта терапии, однако известны случаи, когда желтуха возникала через несколько месяцев после начала приема тиоридазина [6]. Острое повреждение печени, вызванное этими препаратами, как правило, заканчивается выздоровлением, однако сообщалось о весьма длительной и прогрессирующей желтухе, напоминающей так называемый синдром «исчезающих желчных протоков», в таких ситуациях может потребоваться трансплантация печени [6].

На фоне приема **галоперидола**, как правило, встречается бессимптомное повышение уровней печеночных ферментов, возникающее в 20% случаев, которое не требует отмены препарата и коррекции его дозы [6, 21]. Дебют симптомов обычно приходится на 2–6-ю неделю после старта терапии [6]. Признаки или симптомы гиперчувствительности встречаются редко, слабо выражены и носят преходящий характер [22, 23]. Сообщалось о единичных случаях острой печеночной недостаточности и по крайней мере об одном случае хронического холестаза, напоминающего синдром «исчезающих желчных протоков» [24, 25].

Из второй генерации антипсихотиков с развитием ЛППХ ассоциируется прием **клозапина**. На фоне приема этого препарата через 6–12 нед примерно у 2/3 пациентов встречается бессимптомное повышение уровней печеночных ферментов, которое не требует коррекции дозы или отмены препарата, хотя описаны случаи, когда повышение уровней ферментов сопровождалось слабостью, тошнотой и дискомфортом в эпигастральной области [6, 26]. В этом случае рекомендуется прекратить терапию клозапином либо начать последовательное снижение дозы препарата. Острое повреждение печени, сопровождающееся заметным повышением уровней печеночных ферментов и желтухой, встречается примерно в 1 из 2000 случаев и возникает, как

правило, в промежутке от нескольких дней до нескольких недель после начала терапии клозапином [26]. Симптомы гиперчувствительности могут развиваться, но обычно слабо выражены и протекают в легкой форме [6, 27]. Острое повреждение печени, вызванное приемом клозапина, как правило, заканчивается выздоровлением, однако имеются данные о прогрессирующих случаях острого холестатического гепатита, которое потребовало трансплантации печени [6, 28].

Нарушение лабораторных показателей функции печени, как правило, возникает у 30% пациентов в течение первых 8 нед после начала терапии **рисперидоном**, повышение уровня АЛТ обычно умеренное, преходящее и может исчезнуть даже при продолжении приема препарата. Сообщалось также о нескольких случаях острого повреждения печени с желтухой, возникающей через несколько месяцев и даже лет после начала приема рисперидона. Иммуноаллергические проявления редки, выражены слабо и преходящи [6]. Случаев острой печеночной недостаточности или синдрома «исчезающих желчных протоков» на фоне приема рисперидона не описано. Поскольку, хотя и не во всех случаях, может возникать перекрестная реактивность с кветиапином, в случае наличия в анамнезе ЛПП на какой-либо из этих препаратов в последующем лучше выбрать антипсихотик из другого класса.

Описаны единичные случаи повышения уровней печеночных ферментов на фоне терапии **азенапином** и **оланзапином** [6].

Противоэпилептические препараты

Среди противоэпилептических препаратов с развитием ЛППХ главным образом ассоциируется **карбамазепин**. Многочисленные исследования показывают, что у значительной части пациентов, принимающих карбамазепин, наблюдается временное повышение уровня аминотрансфераз в сыворотке крови (от 1 до 22%). Это повышение носит доброкачественный характер и обычно проходит даже при продолжении приема препарата в той же дозе. Кроме того, у большинства пациентов, принимающих карбамазепин, наблюдается повышение уровня ГГТ — от легкой до умеренной степени выраженности [6]. Клинически выраженная гепатотоксичность карбамазепина встречается относительно редко, тем не менее в литературе описано в общей сложности несколько сотен подобных случаев [6]. Гепатотоксичность карбамазепина чаще всего возникает на фоне развития синдрома гиперчувствительности к противосудорожным препаратам: через 1–8 нед после начала терапии появляется лихорадка, а следом за ней — сыпь, отек лица, лимфаденопатия, повышение уровня эозинофилов (так называемый DRESS-синдром, от англ. drug rush with eosinophilia and systemic symptoms). Наиболее частой формой системного поражения в рамках DRESS-синдрома является повреждение печени, тяжесть которого варьирует от легкой (временное повышение уровней печеночных ферментов в сыворотке крови) до тяжелой (острый гепатитоподобный синдром), описаны случаи с летальным исходом [29, 30]. При исследовании биоптатов печени обнаруживают холестатическое поражение с очаговым гепатоцеллюлярным некрозом, а в летальных случаях — субмассивный или массив-

ный некроз [6]. К другим системным проявлениям DRESS-синдрома, ассоциированного с приемом карбамазепина, относятся миозит, нефрит и пневмонит. В рамках гепатотоксичности карбамазепина описаны несколько случаев синдрома «исчезающих желчных протоков», в которых у пациентов развился тяжелый холестатический гепатит с другими иммуноаллергическими проявлениями, при этом холестаз с зудом, желтухой и заметным повышением уровня ЩФ сохранялся в течение длительного времени [6].

В подавляющем большинстве случаев явления гепатотоксичности карбамазепина при прекращении терапии данным препаратом обратимы, улучшение наступает быстро, в течение 5–7 дней [6]. Однако в случае тяжелого острого повреждения печени может произойти прогрессирование до острой печеночной недостаточности и летального исхода [6, 30]. Повторный прием карбамазепина приводит к быстрому и более тяжелому рецидиву заболевания, поэтому его следует избегать. Возможна перекрестная реакция с другими противосудорожными средствами (фенитоин, фенобарбитал, примидон, окскарбазепин и ламотриджин), поэтому пациентам с развитием на фоне лечения карбамазепином гепатотоксических НР не рекомендуется назначать перечисленные противосудорожные средства, стоит рассмотреть возможность инициировать терапию такими ЛС, как бензодиазепины, вальпроат, леветирацетам, габапентин или прегабалин [6].

Развитие ЛИППХ ассоциировано также с приемом **окскарбазепина** и **фенобарбитала**. Данные проспективных исследований показывают, что повышение уровней аминотрансфераз в плазме крови встречается менее чем у 1% пациентов, принимающих данные препараты [6]. Это повышение редко бывает клинически значимым и обычно не требует коррекции дозы или отмены препарата. Поражение печени обычно носит легкий характер, однако при приеме окскарбазепина возможно внезапное начало гепатитоподобного синдрома, который может быть тяжелым и закончиться летальным исходом [31]. Симптомы гиперчувствительности встречаются редко, имеют преходящий характер и легко переносятся [6]. Возможна перекрестная реакция с карбамазепином, фенитоином и ламотриджином, поэтому в данной клинической ситуации рекомендуется отдать предпочтение другим ЛС (бензодиазепины, вальпроат, леветирацетам, габапентин или прегабалин).

Было опубликовано более 100 описаний случаев повреждения печени, ассоциированных с приемом **фенитоина** [6]. Предполагаемая частота возникновения ЛИПП колеблется от 1 на 1000 до 1 на 10 000 и, по всей видимости, зависит от расы и этнической принадлежности пациентов [6]. Характерен дебют заболевания через 2–8 нед после старта терапии фенитоином с появления лихорадки, сыпи, отека лица и лимфаденопатии, за которыми через несколько дней следуют развитие желтухи и появление темной мочи. Клинические симптомы и признаки могут имитировать острый мононуклеоз или даже лимфому (синдром псевдолимфомы). Почти все случаи гепатотоксичности фенитоина возникают в контексте синдрома противосудорожной гиперчувствительности или DRESS-синдрома. Другими проявлениями могут быть синдром

Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, апластическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения, нефрит и пневмонит [6]. Острый гепатит с желтухой, ассоциированный с приемом фенитоина, — серьезная НР, так как летальность превышает 10% [6]. В связи с этим в случае развития желтухи или других клинических симптомов у пациента, получающего лечение фенитоином, прием препарата следует немедленно прекратить. У пациентов с тяжелыми гепатотоксическими НР на фенитоине часто используется терапия глюкокортикоидами и, по имеющимся сообщениям, «ответ» на такую терапию быстрый, а ее эффективность высока. Хронические повреждения печени вследствие гепатотоксичности фенитоина встречаются редко, однако имеется несколько сообщений о случаях длительно существовавшей желтухи, напоминающих синдром «исчезающих желчных протоков» [6]. Повторный прием фенитоина вызывает быстрый и, как правило, более тяжелый рецидив ЛИПП, который может привести к летальному исходу, и его следует избегать. Может возникать и перекрестная чувствительность с другими противосудорожными средствами (фенобарбитал, карбамазепин, ламотриджин и этосуксимид), хотя и не в 100% случаев. Тем не менее представляется разумным избегать использования этих противосудорожных средств и переключиться на такие ЛС, как вальпроат, габапентин, леветирацетам, топирамат или бензодиазепины [6].

ЛИПП являются довольно редкой НР **габапентина**. Имеется несколько сообщений о поражении печени на фоне терапии габапентином, однако в них причинно-следственная связь не всегда была очевидной [6, 18, 32]. Весьма скромные данные имеются и о гепатотоксичности **прегабалина**. Большинство случаев ЛИПП были легкими и не сопровождалось возникновением желтухи. Симптомы поражения печени проявлялись в течение 3–14 дней после начала терапии прегабалином [6, 33]. Признаки гиперчувствительности отсутствовали. Известны единичные случаи развития выраженной желтухи на фоне приема прегабалина, но после отмены ЛС все симптомы полностью разрешились [6]. Также весьма ограничены и данные о гепатотоксичности **зонисамида**. В связи с тем, что этот препарат, как правило, используется в комбинации с другими противосудорожными средствами, его роль в возникновении ЛИПП оценить очень трудно. ЛИПП на фоне приема зонисамида возникает, как правило, через 3–8 нед после начала терапии [6]. Известно о единичном случае возникновения холестатического гепатита, ассоциированного с развитием синдрома «исчезающих желчных протоков», который в конечном итоге благополучно разрешился [34].

Бензодиазепины

Среди препаратов бензодиазепинового ряда ЛИПП — явление довольно редкое, степень тяжести обычно легкая или умеренная, имеет место незначительное повышение уровней печеночных ферментов, как правило, бессимптомное, что не требует снижения дозы препарата или его отмены [6]. Появление признаков или симптомов гиперчувствительности не описано. Перекрестной реакции с приемом других препаратов бензодиазепинового ряда не обнаружено [6].

Профилактика ЛИППХ

Хотя специфических мер профилактики ЛИППХ, вызванного приемом вышеописанных ЛС, нет, для достижения этой цели можно рекомендовать проведение следующих мероприятий:

- избегать назначения ЛС с высоким риском развития ЛИППХ, особенно при наличии подобной НР в анамнезе, а также назначения двух и более препаратов, прием которых ассоциирован с развитием ЛПП; по возможности, оптимизировать количество применяемых пациентом ЛС;
- особое внимание уделять возможным взаимодействиям между ЛС, повышающими риск развития ЛИППХ;

- контролировать уровень биохимических маркеров функции печени в сыворотке крови (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, билирубин).

Заключение

ЛИППХ, вызванное приемом антидепрессантов, антипсихотиков, противосудорожных ЛС, — нередкое в практике невролога осложнение фармакотерапии, которое может возникнуть на фоне приема любого препарата данных классов (особенно часто — амитриптилина, хлорпромазина, карбамазепина). Своевременное выявление данного типа ЛПП, отмена препарата-индуктора, а также соблюдение профилактических мер будут способствовать улучшению состояния пациента и повышению качества его жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ивашкин ВТ, Барановский АЮ, Райхельсон КЛ и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):85-115. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131 [Ivashkin VT, Baranovsky AY, Raikhelson KL, et al. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):85-115. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131 (In Russ.)].
2. Tisdale JE, Miller DA, eds. Drug-induced diseases: prevention, detection, and management. 3rd ed. Bethesda, Md: American Society of Health-System Pharmacists; 2018
3. Yu YC, Mao YM, Chen CW, et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatol Int*. 2017 May;11(3):221-41. doi: 10.1007/s12072-017-9793-2. Epub 2017 Apr 12.
4. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014 Jul;109(7):950-66; quiz 967. doi: 10.1038/ajg.2014.131. Epub 2014 Jun 17.
5. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Хлынова ОВ. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;174(2):29-54. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54 [Lazebnik LB, Golovanova EV, Hlynova OV et al. Medicinal liver damage in adults. *Exsperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;174(2):29-54. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54 (In Russ.)].
6. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>
7. Colakoglu OP, Tankurt EN, Unsal BN, et al. Toxic hepatitis associated with paroxetine. *Int J Clin Pract*. 2005 Jul;59(7):861-2. doi: 10.1111/j.1368-5031.2005.00572.x
8. Carvajal Garcia-Pando A, Garcia del Pozo J, Sanchez AS, et al. Hepatotoxicity associated with the new antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2002 Feb;63(2):135-7. doi: 10.4088/jcp.v63n0208
9. O'Donnell JM, Shelton RC. Drug therapy of depression and anxiety disorders. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, eds. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th ed. New York: McGraw-Hill; 2018. P. 267-79.
10. Anderson BN, Henrikson IR. Jaundice and eosinophilia associated with amitriptyline. *J Clin Psychiatry*. 1978 Sep;39(9):730-1.
11. Randeva HS, Bangar VN, Sailesh SD, Hillhouse EW. Fatal cholestatic jaundice associated with amitriptyline. *Int J Clin Pract*. Jul-Aug 2000;54(6):405-6.
12. Milkiewicz PH, Chilton AP, Hubscher SG, Elias E. Antidepressant induced cholestasis: hepatocellular redistribution of multidrug resistant protein (MRP2). *Gut*. 2003 Feb;52(2):300-3. doi: 10.1136/gut.52.2.300
13. Powell WJ, Koch-Weser JG, Williams RA. Lethal hepatic necrosis after therapy with imipramine and desipramine. *JAMA*. 1968 Oct 14;206(3):642-5.
14. Degner D, Grohmann R, Kropp S, et al. Severe adverse drug reactions of antidepressants: results of the German multicenter drug surveillance program AMSP. *Pharmacopsychiatry*. 2004 Mar;37 Suppl 1:S39-45. doi: 10.1055/s-2004-815509
15. Larrey DJ, Ripault MP. Hepatotoxicity of psychotropic drugs and drugs of abuse. In: Kaplowitz N, DeLeve LD, editors. Drug-induced liver disease. 3rd ed. Academic Press; 2013. P. 443-62. doi: 10.1016/B978-0-12-387817-5.00025-X
16. Ferrajolo C, Scavone C, Donati M, et al. Antidepressant-induced acute liver injury: a case-control study in an Italian inpatient population. *Drug Saf*. 2018 Jan;41(1):95-102. doi: 10.1007/s40264-017-0583-5
17. Friedrich ME, Akimova E, Huf W, et al. Drug-induced liver injury during antidepressant treatment: results of AMSP, a drug surveillance program. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016 Apr;19(4):pyv126. doi: 10.1093/ijnp/pyv126
18. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study. *Gastroenterology*. 2015 Jun;148(7):1340-52.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.006
19. Anandabaskaran S, Ho V. Rapid bupropion-induced hepatotoxicity: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2018 Feb;12(1):46. doi: 10.1186/s13256-018-1563-9
20. Marwick KF, Taylor MN, Walker SW. Antipsychotics and abnormal liver function tests: systematic review. *Clin Neuropharmacol*. Sep-Oct 2012;35(5):244-53. doi: 10.1097/WNF.0b013e31826818b6
21. Gründer G, Heinze M, Cordes J, et al. Effects of first-generation antipsychotics versus second-generation antipsychotics on quality of life in schizophrenia: a double-blind, randomised study. *Lancet Psychiatry*. 2016 Aug;3(8):717-29. doi: 10.1016/S2215-0366(16)00085-7
22. Fuller CM, Yassinger S, Donlon P, et al. Haloperidol-induced liver disease. *West J Med*. 1977 Dec;127(6):515-8.
23. Telles-Correia D, Barbosa A, Cortez-Pinto H, et al. Psychotropic drugs and liver disease: A critical review of pharmacokinetics and liver toxicity. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017 Feb;8(1):26-38. doi: 10.4292/wjgpt.v8.i1.26
24. He K, Cai L, Shi Q, et al. Inhibition of MDR3 activity in human hepatocytes by drugs associated with liver injury. *Chem Res Toxicol*. 2015 Oct;28(10):1987-90. doi: 10.1021/acs.chemrestox.5b00201

25. Dincsoy HP, Saelinger DA. Haloperidol-induced chronic cholestatic liver disease. *Gastroenterology*. 1982 Sep;83(3):694-700.
26. Chang A, Krygier DS, Chatur N, Yoshida EM. Clozapine-induced fatal fulminant hepatic failure: a case report. *Can J Gastroenterol*. 2009 May;23(5):376-8. doi: 10.1155/2009/503916
27. Wu Chou AI, Lu ML, Shen WW. Hepatotoxicity induced by clozapine: a case report and review of literature. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014 Aug;10:1585-7. doi: 10.2147/NDT.S67654
28. Schmidt G, Börsch G, Müller KM, et al. Clozapine-induced cholestatic liver lesions. A case study. *Dtsch Med Wochenschr*. 1987 May 22;112(21):844-6. doi: 10.1055/s-2008-1068152
29. Uhara H, Saiki M, Kawachi S, et al. Clinical course of drug-induced hypersensitivity syndrome treated without systemic corticosteroids. *Pharmacology*. 2013 Jun;27(6):722-6. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04547.x
30. Syn WK, Naisbitt DJ, Holt AP, et al. Carbamazepine-induced acute liver failure as part of the DRESS syndrome. *Int J Clin Pract*. 2005 Aug;59(8):988-91. doi: 10.1111/j.1368-5031.2005.00550.x
31. Planjar-Prvan M, Bielen A, Sruk A, et al. Acute oxcarbazepine-induced hepatotoxicity in a patient susceptible to developing drug-induced liver injury. *Coll Antropol*. 2013 Mar;37(1):281-4.
32. Fuzier R, Serres I, Guitton E, et al. Adverse drug reactions to gabapentin and pregabalin: a review of the French pharmacovigilance database. *Drug Saf*. 2013 Jan;36(1):55-62. doi: 10.1007/s40264-012-0006-6
33. Sendra JM, Junyent TT, Pellicer MJ. Pregabalin-induced hepatotoxicity. *Ann Pharmacother*. 2011 Jun;45(6):e32. doi: 10.1345/aph.1Q032
34. Vuppalanchi R, Chalasani N, Saxena R. Restoration of bile ducts in drug-induced vanishing bile duct syndrome due to zonisamide. *Am J Surg Pathol*. 2006 Dec;30(12):1619-23. doi: 10.1097/01.pas.0000213342.78475.48

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.09.2021/05.11.2021/07.11.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Остроумова О.Д. <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Ших Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

Ших Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-0087-1848>

Остроумова Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-1499-247x>

Исаакян Ю.А. <https://orcid.org/0000-0002-7614-2836>