

# Можливості гепатопротекції при медикаментозному ураженні печінки у дітей

**Медикаментозне лікування, без сумніву, є основним складником комплексної терапії більшості захворювань не тільки в педіатрії, а й в інших галузях медицини. Проте під час призначення того чи іншого препарату та їх комбінацій обов'язково необхідно враховувати можливий ризик медикаментозного ураження печінки, яке є досить частим ускладненням фармакотерапії. Враховуючи потенційну гепатотоксичність значної кількості лікарських засобів, у процесі лікування будь-якого основного захворювання слід пам'ятати про печінку – орган, що завжди перебуває «під прицілом» чужорідних речовин природного та синтетичного походження.**

У рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Другий академічний симпозиум з педіатрії», яка відбулася 1-3 березня 2018 р. в м. Трускавець, розглянуто різноманітні варіанти медикаментозного лікування широкого спектра захворювань у педіатрії. Тому цілком логічним було включення до програми симпозиуму доповіді «Медикаментозне ураження печінки: клініка, діагностика та лікування», яку представила завідувач кафедри педіатрії № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, вчений секретар ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», доктор медичних наук, професор Валентина Сергіївна Березенко.



Медикаментозне ураження печінки (МУП) – це захворювання, яке зазвичай розвивається через 5-90 днів (до 180 днів) після прийому того чи іншого лікарського препарату. У більшості випадків МУП є діагнозом виключення, за винятком прийому ліків із доведеною дозозалежною гепатотоксичністю (наприклад, парацетамолу). Ця патологія може виникнути внаслідок застосування більш ніж 1000 препаратів різних класів. Всесвітня організація охорони здоров'я веде реєстрацію побічних реакцій на ліки з 1968 р., і на сьогодні обсяг цієї бази становить понад 3,5 млн повідомлень. Актуальність проблеми МУП демонструють невідомі статистичні дані: щороку медикаментозне пошкодження печінки виявляють у більше ніж 1 млн пацієнтів, 180 тис. із них помирають. Ці числа включають тільки зареєстровані випадки, а реальні цифри вочевидь є значно вищими. Поширеність МУП у світі варіює, що, можливо, залежить від культури застосування медикаментозних препаратів. У Великобританії та Швеції це ускладнення фіксують із частотою 2-3 випадки на 100 тис. населення, у Франції – 13-14 на 100 тис. Важливо підкреслити, що частота ураження печінки, спричиненого дією трав і біологічно активних добавок, з кожним роком зростає (з 5,6% у 1994 р. до 35,1% у 2016 р.). Тому думка, що неконтрольований прийом цих засобів не є шкідливим для дитини, є абсолютно хибною.

МУП не має специфічних ознак, які дозволяли б припустити саме медикаментозну етіологію захворювання. Проте для цього стану характерні певні презентативні особливості: типовий латентний перебіг від початку лікування, позапечінкова маніфестація, переважно гепатоцелюлярне або холестатичне ураження, іноді має місце характерна морфологічна картина ураження паренхіми печінки, позитивні результати серологічних досліджень.

Біотрансформація ксенобіотиків у печінці відбувається в три фази. Перша фаза – це реакції гідроксилювання у цитоплазматичному ретикулумі за участю цитохрому P450 та в мітосомах, які містять каталази. У дітей до 5 років кількість каталази дуже мала, що обумовлює високу чутливість їхньої печінки до дії ксенобіотиків. Діти пубертатного віку менш схильні до розвитку МУП. У другій фазі біотрансформації відбуваються процеси кон'югації в цитоплазмі та мітохондріях за допомогою трансфераз. Ці реакції у дітей проходять значно повільніше за рахунок незрілості ферментної системи. Третя фаза – це екскреція препарату та його метаболітів, у якій також можуть виникнути «поломки».

МУП, прогресування якого завершується розвитком печінкової недостатності, є однією з основних причин смерті дітей унаслідок побічної дії ліків. Факторами ризику МУП є поліпрагмація (призначення більше 6 препаратів підвищує ризик МУП до 80%), нерациональне поєднання ліків, генетична схильність, хронічна патологія печінки, дефіцит білка в раціоні, надлишкова маса тіла, куріння та зловживання алкоголем.

Гепатотоксичність лікарських препаратів реалізується двома шляхами: як пряма цитотоксична дія або ідіосинкразія. У першому випадку реакція є прогнозованою, стереотипною та дозозалежною і характеризується переважно гепатоцелюлярним ураженням. Такий сценарій, наприклад, реалізується на фоні прийому парацетамолу. У випадку ідіосинкразії ураження печінки виникає лише в окремих схильних до цього осіб і проявляється різноманітними клінічними формами: імуноалергічним і метаболічним гепатоцелюлярним ураженням, холестатичним пошкодженням, ураженням жовчних ходів, стеатозом, аутоімунними процесами, фіброзом печінки.

МУП має три основні клінічні варіанти: гепатоцелюлярний, холестатичний і змішаний. Гепатоцелюлярне ураження печінки можуть спровокувати такі препарати: ацетамінофен, алопуринол, метотрексат, нестероїдні протизапальні засоби, омепразол, левофлоксацин, фітопрепарати. Холестатичний варіант МУП може виникати на фоні використання амоксициліну з клавулановою кислотою, цефазоліну, макролідів, еналаприлу, бісептолу. Змішане ураження печінки характерне для азатіоприну, карбамазепіну, доксицикліну, фенобарбіталу, фенітоїну та сульфасалазину (G. Magone, 2017).

Гістологічний «портрет» МУП характеризується значним поліморфізмом. Найчастіше виникає гострий медикаментозний гепатит, який становить 28% всіх випадків МУП. Як правило, він розвивається через 5-8 днів після прийому гепатотоксичного препарату. МУП також може мати перебіг у вигляді гострого холестази, холестатичного гепатиту, хронічного холестази та хронічного гепатиту.

Ураження печінки на фоні медикаментозного лікування у дитини можна запідозрити, якщо протягом останніх трьох місяців проводилася терапія препаратами з гепатотоксичною дією і під час клінічного обстеження пацієнта виявлено: висипку або еозінофілію, змішаний тип ураження печінки (гепатоцелюлярний і холестатичний), холестази, не пов'язаний із хронічним холестатичним захворюванням, або підтверджений гострий чи хронічний гепатит без аутоантитіл та гіпергаммаглобулінемії (S. Chitturi et al, 2003).

Діагностика МУП включає детальний збір анамнезу, визначення біохімічних маркерів (рівнів амінотрансфераз, білірубину, лужної фосфатази, гамма-глутамілтрансферази) та показників коагулограми. Для діагностики МУП часто використовується шкала RUCAM, яка включає кілька критеріїв: часовий інтервал від початку прийому препарату по перших проявів МУП, наявність факторів ризику, динаміка стану пацієнта після відміни ліків, застосування інших лікарських препаратів, виключення впливу інших етіологічних чинників, імовірність побічної дії ліків з урахуванням інструкції та відповідь на їх повторне введення. Кількість балів за вказаними критеріями підсумовують.

Біопсія печінки проводиться тільки за наявності таких показань: аутоімунний гепатит в анамнезі, підвищення показників печінкових проб на фоні терапії, зниження рівня трансаміназ менше ніж на 50% протягом 30-60 днів у разі гепатоцелюлярного варіанту МУП і менше ніж 50% протягом 180 днів – холестатичного (Naga P. Chalasani, 2014).

Лікування МУП починається із припинення прийому препарату, який, на думку лікарів, його викликав. Уже на цьому етапі можлива спонтанна регресія захворювання, крім хронічних форм медикаментозного ураження. Доцільним є використання антидотної терапії (наприклад, при ураженні печінки парацетамолом призначають N-ацетилцистеїн), у разі імуноопосередкованого ураження застосовують кортикостероїди. Єдиним шансом для порятунку дитини з фульмінантним гепатитом є пересадка печінки.

На жаль, лікарі не завжди можуть відмовитися від фармакологічного лікування основного захворювання, щоб вберегти печінку від негативного

впливу. Тому діти, котрі змушені приймати ліки із відомою гепатотоксичністю, потребують додаткового фармакологічного захисту печінки.

Високу ефективність у лікуванні МУП демонструють гепатопротектори, зокрема препарати урсодезоксихолевої кислоти (УДХК).

Єдиними гепатопротекторами, які з раннього віку показані дітям з різними формами МУП, є препарати УДХК. Зокрема зараз все більшу увагу клініцистів привертає оригінальний лікарський засіб Урсофальк® виробництва фармацевтичної компанії Dr. Falk Pharma GmbH (Німеччина). За сучасними науковими даними, дія УДХК при ураженні печінки та холестатичних захворюваннях ґрунтується на відносній заміні ліпофільних, детергентподібних, токсичних жовчних кислот на гідрофільних, цитопротективну, нетоксичну УДХК, а також на поліпшенні секреторної здатності клітин печінки та процесів імунорегуляції. Ефективність застосування препарату Урсофальк® для профілактики МУП при прийомі гепатотоксичних ліків демонструють результати низки досліджень. Доведено, що цей лікарський засіб захищає печінку від токсичного ураження метотрексатом, запобігаючи розвитку некрозу гепатоцитів та оксидативного стресу в печінці. При медикаментозних гепатитах препарат Урсофальк® застосовується з розрахунку 10-15 мг/кг маси тіла на добу протягом 1-6 міс (N. Chalasani et al., 2008).

Слід зазначити, що в педіатричній практиці досить часто використовують лікарські засоби, які провокують біліарний сладж і розвиток

жовчнокам'яної хвороби. До препаратів, котрі можуть спричинити ці прогнозовані побічні ефекти, зокрема належить такий широко застосований антибіотик, як цефтріаксон.

З метою активації ліполізу у пацієнтів із біліарним сладжем доцільним є використання препарату Урсофальк®, який демонструє вищу ефективність порівняно з іншими засобами УДХК, що доведено в клінічному дослідженні. У ньому взяли участь 80 пацієнтів із біліарним сладжем, які були розділені на 2 групи по 40 хворих. Середня маса тіла в пацієнтів обох груп становила 75,7±6,8 кг. Пацієнти 1-ї групи отримували монотерапію препаратом Урсофальк® у дозі 750 мг на добу, а 2-ї – інший лікарський засіб УДХК у тій самій дозі. Динаміку біліарного сладжу оцінювали за допомогою ультразвукової (УЗ) діагностики через 90 і 180 днів лікування. На фоні прийому препарату Урсофальк® при першому УЗ-контролі у 42,5% пацієнтів 1-ї групи візуалізувалась ехооднорідна жовч. Аналогічна УЗ-картина була відмічена тільки у 7,5% пацієнтів 2-ї групи. Через 180 днів нормалізація ехогенності жовчі досягнута у 87,5% хворих 1-ї групи та 77,5% пацієнтів 2-ї групи (И.В. Сарвилина, 2015).

Отже, застосування препарату Урсофальк® у складі комплексної терапії захворювань достовірно знижує токсичну дію лікарських засобів на печінку. Великою перевагою є доведений високий профіль безпеки препарату Урсофальк® у педіатричній практиці, який обумовлює відсутність будь-яких вікових обмежень до його використання у дітей, що значно розширює терапевтичні можливості педіатра. Окрім капсул, лікарський засіб Урсофальк® випускається у формі суспензії для перорального прийому, що робить його застосування особливо зручним у дітей раннього віку.

Підготувала Ілона Цюпа



Урсодезоксихолева кислота

## Урсофальк®

Оригінальний препарат УДХК  
з доведеною ефективністю та безпекою

Дозування та тривалість терапії Урсофальком	
При захворюваннях біліарного тракту <sup>1,2</sup>	При захворюваннях печінки <sup>1,2</sup>
<p><b>Дискінезія жовчного міхура</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-7 мг/кг маси тіла на добу</li> <li>• курсами по 1-3 місяці</li> </ul>	<p><b>Первинний біліарний цироз</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 13-15 мг/кг маси тіла на добу</li> <li>• постійно</li> </ul>
<p><b>Хронічний бескам'яний холестаз</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-7 мг/кг маси тіла на добу</li> <li>• курсами по 1-3 місяці</li> </ul>	<p><b>Первинний склерозуючий холангіт</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15-25 мг/кг маси тіла на добу</li> <li>• постійно</li> </ul>
<p><b>Біліарний сладж</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 8-10 мг/кг маси тіла на добу</li> <li>• курсами по 3-6 місяцям</li> </ul>	<p><b>Алкогольна хвороба печінки</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 13-15 мг/кг маси тіла на добу</li> <li>• 6 місяців</li> </ul>
<p><b>Холестероз жовчного міхура</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10-15 мг/кг маси тіла на добу</li> <li>• 6-12 місяців та більше</li> </ul>	<p><b>Вірусний гепатит</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 мг/кг маси тіла на добу</li> <li>• 6-12 місяців та більше</li> </ul>
<p><b>ЖХХ (жовчнокам'яна хвороба)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10-15 мг/кг маси тіла на добу</li> <li>• 6-18 місяців</li> </ul>	<p><b>Неалкогольний стеатогепатит</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 13-15 мг/кг маси тіла на добу</li> <li>• 12 місяців та більше</li> </ul>
<p><b>Постхалестектомічний синдром</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-7 мг/кг маси тіла на добу</li> <li>• курсами по 1-3 місяці</li> </ul>	<p><b>Ураження печінки при муковісцидозі</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 20-40 мг/кг маси тіла на добу</li> <li>• постійно</li> </ul>
<p><b>Біліарний рефлюкс</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• по 1 капсулі 250 мг на ніч</li> <li>• від 10-14 днів до 2 місяців</li> </ul>	<p><b>Внутрішньопечінковий холестази вагітних</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-20 мг/кг маси тіла на добу, на 1-3 прийоми</li> <li>• три тижні</li> </ul>
<p><b>Профілактика колоректального раку</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 8-15 мг/кг на день</li> <li>• безперервно на довгий час</li> </ul>	<p><b>Профілактика гепатоцелюлярної карциноми</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 250-750 мг на день</li> <li>• безперервно на довгий час</li> </ul>

Покращує симптоматику<sup>1,3</sup>  
Сповільнює прогресування<sup>1</sup>  
Захищає від ускладнень<sup>2</sup>  
Збільшує тривалість життя<sup>3</sup>

Інформація для фахівців з медичної та фармацевтичної діяльності. Термін застосування: див. інструкція. Зберегти в недоступному для дітей місці.

1. Chitturi S, et al. Hepatology. 2003;37:1317-1324. 2. Chitturi S, et al. Hepatology. 2003;37:1317-1324. 3. Chitturi S, et al. Hepatology. 2003;37:1317-1324.

**Alpen Pharma Group**