

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

# Эпидемиология, патогенез, диагностика и лечение медикаментозно-индуцированных поражений печени

**В спектре острых и хронических диффузных заболеваний печени важное место занимают ее лекарственные поражения, так называемые медикаментозно-индуцированные поражения печени (МИПП). Данная патология является достаточно широко распространенной: частота МИПП составляет от 0,7 до 20% (в среднем – 5-7%) от общего количества заболеваний печени. Актуальность проблемы обусловлена также тем, что МИПП являются основной причиной острой печеночной недостаточности (13-25% случаев), требующей ортотопической трансплантации печени, острых гепатитов у пациентов старше 40 лет (40%), а при наличии гепатоцеллюлярной желтухи могут привести к смерти (10%).**



С.М. Ткач

В настоящее время известно не менее 1000 медикаментов, вызывающих гепатотоксические реакции, причем эта цифра не уменьшается, несмотря на то что многие препараты из-за своей токсичности изымаются из употребления или их применение существенно ограничивается. Более того, частота МИПП постоянно растет, что связано с увеличением как количества производимых новых лекарств, так и случаев необоснованной полипрагмазии, которая приводит к нежелательным межлекарственным взаимодействиям, а также с широким распространением растительных препаратов и многочисленных пищевых добавок, многие из которых не проходят клиническую апробацию, обладают потенциальной гепатотоксичностью и принимаются пациентами самостоятельно без назначения врача. Более 40% случаев МИПП приходится на антимикробные, противотуберкулезные и противогрибковые средства, анестетики, противосудорожные, нейротропные и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

МИПП классифицируют по морфологическим изменениям и установленным медикаментам, вызывающим поражения. При этом выделяют облигатные (или истинные) гепатотоксичные средства, которые непосредственно вызывают некроз уже в средних дозах, а их токсичность возрастает с увеличением дозы, и факультативные средства, индуцирующие так называемые идиосинкразийные МИПП.

Облигатные средства вызывают дозозависимую гепатотоксичность, которая наступает в течение нескольких дней их приема, а поражение печени в большинстве случаев заканчивается с отменой препарата (хотя выздоровление не гарантировано). Типичным представителем облигатных средств является широко применяемый парацетамол, который в дозе более 10 г/сутки вызывает гепатоцеллюлярное поражение печени у всех пациентов, хотя у лиц, злоупотребляющих алкоголем, токсическое воздействие оказывают и существенно меньшие дозы. Кроме того, типичными облигатными гепатотоксинами являются тетрациклины (в дозе более 4 г/сут), анаболики (и поэтому их следует применять только по назначению врача), средства ингаляционного наркоза, например фторотан (желательно, чтобы перерывы между его применением были не менее 6 недель), метотрексат, вызывающий дозозависимый цирроз, никотиновая кислота.

Дозозависимая (или предсказуемая) гепатотоксичность встречается значительно реже, чем идиосинкразийная (непредсказуемая), которая не зависит от дозы и возникает вследствие аллергических реакций или токсического действия метаболитов. К сожалению, идиосинкразийные (или непредсказуемые) реакции составляют большую часть случаев МИПП, в связи с чем имеют существенно большее клиническое значение. Они связаны с индивидуальными особенностями организма, поражение печени является дозозависимым, может развиваться

с различными периодами запаздывания или латентности и прогрессировать независимо от отмены препарата. Идиосинкразийная природа большинства МИПП определяется тремя механизмами: нарушениями врожденного и адаптивного иммунитета, генетическим полиморфизмом ферментов, участвующих в метаболизме лекарственного препарата, либо обоими механизмами одновременно. В качестве примера лекарственных средств, вызывающих идиосинкразийную гепатотоксичность, можно привести такие препараты, как неселективные НПВП, амоксициллин/клавулановая кислота, фенитоин и многие другие.

## Эпидемиология МИПП

В 2004 г. для углубления понимания причин, механизмов и исходов идиосинкразийных МИПП у взрослых и детей на базе Национального института здоровья США было создано Объединение по изучению лекарственно-индуцированных поражений печени (Drug Induced Liver Injury Network (DILIN)), в котором пациенты наблюдаются не менее 6 мес после включения. Подобные многоцентровые объединения были созданы в Великобритании, Испании, Исландии и других странах Европы, Японии, а также в Китае и Корее. Они являются основной движущей силой в разработке стандартизированной номенклатуры, системы оценки степени тяжести и причин МИПП.

Кроме того, Национальный институт здоровья США совместно с Национальной медицинской библиотекой разработали обширную, многоуровневую и интерактивную базу данных публикаций по лекарственной гепатотоксичности. На веб-сайте LiverTox (<http://www.livertox.nih.gov>) размещен краткий обзор фенотипов МИПП, степеней их тяжести и шкал вероятности. Кроме того, на сайте доступны резюме по клиническим и лабораторным особенностям МИПП для более чем 650 лекарственных средств, с иллюстрирующими клиническими случаями, аннотациями литературных источников и гиперссылками на полные источники PubMed. За время своего существования веб-сайт LiverTox поспособствовал увеличению настороженности в отношении МИПП и, по всей видимости, в ближайшие годы будет играть важную роль для фундаментальных, междисциплинарных и клинических исследований патогенеза данной патологии.

За последние годы были опубликованы результаты нескольких исследований, посвященных изучению этиологии и исходов МИПП. В масштабном исследовании DILIN, проведенном в США в 2008 г., были проанализированы факторы риска и исходы МИПП. Анализ первых 300 случаев показал, что чаще всего МИПП развивались вследствие приема антибиотиков (амоксициллин/клавулановая кислота) и нейротропных препаратов. Средний возраст пациентов составил 48 лет, 60% из них были женщины, у 56% больных был гепатоцеллюлярный профиль поражения, у 217 пациентов МИПП возникали

вследствие приема одного лекарства. В ходе наблюдения пациентов 75% из них выздоровели, у 14% персистировало хроническое поражение печени более 6 мес, 8% умерли (только половина больных вследствие заболеваний печени), у 3% была выполнена трансплантация печени. На исходы МИПП не влияли возраст, пол пациента и характер поражения, однако исходы заболевания были хуже у больных с сахарным диабетом. Кроме того, согласно данным DILIN, возросло количество случаев, связанных с травмами и диетическими добавками, – с 7% в 2004-2005 гг. до 20% в 2010-2011 гг. Наиболее часто идиосинкразийную гепатотоксичность вызывают травы, диетические добавки для бодибилдеров, а также средства для похудения с экстрактом зеленого чая. Результаты исследований DILIN также подтвердили связь между высоким уровнем аминотрансфераз в сыворотке крови пациентов с МИПП в момент появления желтухи (уровень АЛТ больше нормы в 5 раз с повышением уровня общего билирубина) и более высокой вероятностью ранней смерти или трансплантации печени. При этом, согласно наблюдениям, причиной смерти приблизительно половины пациентов, входивших в DILIN, была нераспознанная внепеченочная патология, такая как опухоли или сердечная недостаточность. Кроме того, DILIN и другие группы по данным последующего наблюдения подтвердили высокий риск развития хронического поражения печени у пациентов с тяжелым холестатическим заболеванием печени. Эти результаты свидетельствуют о необходимости тщательного клинического и лабораторного мониторинга пациентов с МИПП, а также дают основания для проведения клинических исследований по улучшению исходов.

Хотя исследование DILIN не было популяционным, в ходе его проведения также было выявлено, что амоксициллина клавуланат является наиболее частым агентом, вызывающим МИПП (>120 случаев по данным DILIN), поскольку его назначают очень большому количеству людей (в частности, более 70 млн американцев ежегодно). Что касается изониазида (>50 случаев в DILIN и <200000 рецептов в год) и нитрофурантоина (>50 случаев в DILIN и <500000 рецептов в год), то их роль в развитии МИПП, по данным DILIN и исследовательской группы по изучению острой печеночной недостаточности, по-видимому, чрезмерно преувеличена. Похожая ситуация наблюдается и в отношении статинов, β-блокаторов и блокаторов кальциевых каналов, которые в качестве причинных факторов включены в реестр МИПП, однако, ввиду их широкого применения, можно предположить, что эти классы лекарственных средств, вероятно, имеют более низкую гепатотоксичность, как и предполагалось ранее.

Веб-сайт LiverTox разработал категоризацию вероятности развития МИПП в зависимости от агента, которая основана на частоте описанных в литературе случаев, которые варьируют от категории А («При описании >50 случаев»,

например, при приеме амоксициллина клавуланата и фенитоина) до категории Е («Ввиду широкого использования, нет никаких доказательств индуцирования поражений печени, например, при приеме фелодипина или пропранолола»).

Популяционное исследование, проведенное в Исландии, предоставило лучшую оценку заболеваемости МИПП в западных странах. В нем были изучены все эпизоды МИПП, независимо от тяжести заболевания, среди 250 тыс. жителей Исландии за период более чем 2 года. Общая ежегодная заболеваемость идиосинкразийными МИПП в этой стране составила 19,1 случай на 100 тыс. населения, которая сравнима с таковой во Франции (13,9 случаев на 100 тыс. населения). Эти цифры выше, чем предыдущие, в силу проспективного характера этих исследований, включения субклинических случаев и возможности систематического анализа на популяционном уровне. По результатам исследования связь между частотой заболевания и половой принадлежностью пациента не выявлена, однако была установлена сильная связь между риском развития МИПП и возрастом пациента: от 9 лиц на 100 тыс. (возраст 15-29 лет) до 41 лица на 100 тыс. (возраст >70 лет). Хотя риск развития МИПП был значительно выше при приеме азатиоприна (1 на 133 пользователей) и инфликсимаба (1 на 148 пользователей), наиболее частой причиной МИПП является амоксициллина клавуланат (1 на 2350 пользователей), поскольку его назначали несравнимо большему числу пациентов.

## Патогенез

Проведенные недавно исследования показали, что прием лекарств с большей липофильностью в дозе от >50 до 100 мг/сут с большей вероятностью вызывает МИПП в сравнении с приемом меньших доз или лекарств с меньшей липофильностью. Возможное объяснение этого простого, но интригующего наблюдения, – то, что более высокие дозы могут привести к более высокому внутрипеченочному уровню лекарства или его метаболитов, вовлеченных в патогенез МИПП. Кроме того, липофильные лекарства требуют большей метаболизации для элиминации из организма, что может повышать риск поражения печени. Также возможно, что более интенсивно метаболизируемые препараты могут индуцировать ковалентно-связанные гаптены, которые могут активировать механизмы приобретенного иммунитета у генетически предрасположенных лиц. Тем не менее дневная доза медикаментов, их липофильность и степень печеночного метаболизма не являются надежными предикторами риска развития МИПП вследствие приема конкретных медицинских препаратов. Кроме того, специальные исследования не выявили химические составляющие лекарств, с наибольшей вероятностью обуславливающих идиосинкразийную гепатотоксичность.

Продолжение на стр. 32.

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, Український научно-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, г. Київ

# Епідеміологія, патогенез, діагностика і лікування медикаментозно-індуцированих поразень печінки

Продолжение. Начало на стр. 31.

Основная гипотеза патогенеза идиосинкразийного МИПП – образование реактивных метаболитов или комплексов из белка и лекарства, которые могут прямо или опосредованно повреждать внутриклеточные протеины и/или органеллы, что приводит к появлению так называемых тревожных сигналов. Пациенты с МИПП могут обладать уникальной чувствительностью к развитию поражения печени из-за повреждения патофизиологических путей детоксикации, адаптации или толерантности, которые в норме предотвращают повреждение гепатоцитов. В настоящее время предложено новое объяснение механизма патологической иммунной реакции при МИПП: согласно гипотезе гаптенного вещества, состоящие из лекарств и белков или метаболитов и белков, приводят к активации приобретенного иммунитета. Лекарства – маленькие молекулы, способные связываться с белками плазмы в физиологических условиях для транспортировки, метаболизма и элиминации. В большинстве случаев конъюгаты лекарство-белок не вызывают иммунный ответ. Однако у некоторых лиц со специфическим классом HLA-аллелей, которые экспрессированы повсеместно, антиген-представляющие клетки (например, дендритные клетки и макрофаги) могут активироваться под влиянием лекарственно-белковых или метаболит-белковых конъюгатов. У них последующая презентация антигена может патологически активировать

T-клеточные рецепторы, что может приводить к повреждению органов-мишеней.

Схожим образом задействованы и неиммунные механизмы. В частности, белки, ассоциированные с молекулярными патофизиологическими путями, такие как высокомолекулярный групповой белок 1 (HMGb-1), белки теплового шока или высвобождение клеточной ДНК при некрозе клеток, могут приводить к местному повышению. Цитокины, хемокины и ко-стимулирующие молекулы могут играть интегральную роль в активации макрофагов и усилении ответа, связанного с молекулами, ассоциированными с повреждением, посредством активации ферментов, метаболизирующих лекарство. Большое значение также имеет плотность молекул HLA на антиген-представляющих клетках, способность представленных антигенов активировать T-клетки и способность активированных T-клеток вызывать смерть гепатоцитов.

Недавно перенесенная или активная инфекция могут повышать чувствительность к МИПП вследствие изменения микробиома кишечника у чувствительных пациентов. До настоящего времени нет ясного объяснения тому, почему МИПП не развивается у большинства пациентов с хроническими и острыми заболеваниями, которые длительно принимают множество лекарств.

Особенностью МИПП является то, что они могут вызывать практически все известные типы морфологических изменений –

от относительно «безобидного» транзиторного повышения уровня трансаминаз до холестаза, стеатоза/стеатогепатита, васкулярных нарушений, некроваоспаления (острый и хронический гепатит) и острой печеночной недостаточности, фиброза, гранулематоза, цирроза и развития опухолей (таблица 1). Необходимо учитывать то, что один препарат способен инициировать несколько вариантов лекарственного поражения печени (например, изониазид вызывает фульминантную печеночную недостаточность, острый гепатит, фиброз/цирроз). Однако для большинства лекарств характерен определенный тип поражения печени. Наиболее распространенные гепатотоксические эффекты медикаментов приведены в таблице 2.

## Диагностика

В зависимости от преобладающего поражения выделяют 3 типа МИПП – гепатоцеллюлярный, при котором преобладает некроваоспаление и цитолиз, холестатический и смешанный. Гепатоцеллюлярный тип МИПП характеризуется преимущественным повышением уровня АЛТ (>2 норм) при нормальном уровне щелочной фосфатазы (ЩФ) и повышении соотношения АЛТ/ЩФ>5. Холестатический тип МИПП, наоборот, характеризуется преимущественным повышением уровня ЩФ (>2 норм) и снижением соотношения АЛТ/ЩФ<2. При смешанном типе МИПП повышается уровень как АЛТ, так и ЩФ (>2 норм) при соотношении АЛТ/ЩФ от 2 до 5.

Гепатоцеллюлярный тип МИПП часто возникает при воздействии парацетамола, наркотических препаратов, средств для ингаляционного наркоза, противотуберкулезных и противогрибковых, а также некоторых антигипертензивных средств, статинов. Холестатический тип МИПП встречается часто (по некоторым данным, может составлять до 70-80% всех случаев МИПП), при этом может развиваться как канальцевый холестаз, например, под действием анаболиков или эстрогенсодержащих препаратов, так и канальцево-паренхиматозный холестаз, например, в результате действия сульфаниламидов, антибиотиков, противоопухолевых препаратов, некоторых антигистаминных и сахароснижающих средств.

Согласно рекомендациям ВОЗ, в зависимости от выраженности гипербилирубинемии, гиперферментемии, гипоальбуминемии, гепатомегалии и печеночной энцефалопатии выделяют 5 степеней гепатотоксичности. Если при нулевой степени (отсутствии гепатотоксичности) все показатели в норме, а при 1-2-й степени уровень билирубина не превышает 3 норм, уровень трансаминаз – 5 норм, то при 3-4-й степени гипербилирубинемия превышает 3-10 норм, гипертрансаминаземия – 5-10 норм, уровень альбумина снижается менее 10-20 г/л. Клинически гепатотоксичность 3-4-й степени проявляется выраженной энцефалопатией, вплоть до развития прекомы и печеночной комы.

Для диагностики МИПП чрезвычайно важное значение имеют данные анамнеза, а именно о приеме потенциально вредных для печени лекарств, которые используются на протяжении последних 3 мес, и анализ «латентного периода». Верификация МИПП основана на биохимическом и гистологическом (по возможности) подтверждении гепатоцеллюлярного, холестатического или смешанного поражения печени. Во всех случаях обязательно исключение других причин поражения печени (алкогольных, вирусных и аутоиммунных

поражений). Однако следует помнить, что МИПП могут накладываться на предшествующие заболевания печени, лекарственные препараты могут инициировать их клиническую манифестацию, а также то, что один лекарственный препарат может вызвать два или более типа поражения. Важным диагностическим критерием является то, что прекращение приема облигатного гепатотоксина обычно сопровождается быстрым клинико-биохимическим улучшением.

В 2007 г. V.J. Navarro был предложен практический алгоритм распознавания и предотвращения развития МИПП, который состоит из 4 последовательных шагов. Шаг 1 заключается в том, что никогда нельзя игнорировать даже незначительные симптомы, которые позволяют заподозрить гепатотоксичность, такие как тошнота, анорексия, усталость, недомогание и дискомфорт в правом квадранте живота, а также зуд и желтуху. Второй шаг заключается в тщательном изучении анамнеза, при этом необходимо установить детальный анамнез использования назначенных и неназначенных (продаваемых без рецепта) лекарственных препаратов, включая фитопрепараты и пищевые добавки, с указанием времени начала приема и количества. Шаг 3 заключается в отмене препарата, который предположительно является причиной гепатотоксичности. Четвертый шаг – это клиническое прогнозирование тяжести течения МИПП. В частности, желтуха как проявление МИПП свидетельствует о серьезном и потенциально фатальном поражении печени, что обуславливает необходимость консультации специалиста в этой области. Интенсивная желтушная окраска кожи и слизистых оболочек является симптомом, требующим срочной госпитализации больного для выяснения причины желтухи.

К сожалению, сразу поставить диагноз МИПП достаточно сложно, тем более что они часто протекают с неспецифическими клиническими проявлениями, такими как дискомфорт в правом подреберье, астения, желтуха, гепатомегалия, изолированные биохимические изменения и др. В подавляющем большинстве таких случаев практический врач не имеет возможности верифицировать диагноз путем проведения пункционной биопсии и морфологического исследования печени. В связи с этим диагноз, как правило, формулируется в первую очередь на эмпирическом уровне, что неизбежно может повлечь за собой и неадекватное лечение. Поэтому в таких случаях более логично отходить от практики постановки предполагаемого, но не верифицированного

Таблица 1. Клинико-морфологические проявления МИПП

Преходящее повышение уровня трансаминаз
<b>Некроваоспаление</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Острый коагуляционный некроз</li> <li>Острый гепатит</li> <li>Хронический гепатит</li> <li>Гранулематоз</li> </ul>
<b>Острая печеночная недостаточность</b>
<b>Холестаз</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Острый внутрипеченочный холестаз</li> <li>Гепатоканаликулярный холестаз</li> <li>Хронический внутрипеченочный холестаз</li> <li>Склероз желчных путей</li> </ul>
<b>Сладж-синдром</b>
<b>Стеатоз</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Микроваскулярный</li> <li>Макроваскулярный</li> <li>Стеатогепатитоподобный</li> <li>Фосфолипидоз</li> </ul>
<b>Васкулярные поражения</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Расширение синусоидальных капилляров</li> <li>Печеночная пурпура</li> <li>Веноокклюзионный синдром</li> <li>Тромбоз печеночной вены</li> <li>Гепатопортальный склероз</li> <li>Узелковая регенераторная гиперплазия</li> </ul>
<b>Фиброз/цирроз</b>
<b>Новообразования</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Аденома</li> <li>Карцинома</li> <li>Холангиокарцинома</li> <li>Ангиосаркома</li> </ul>

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>
<b>Дискінезія жовчного міхура</b> • 5-7 мг/кг маси тіла на добу • курсами по 1-3 місяці	<b>Первинний біліарний цироз</b> • 13-15 мг/кг маси тіла на добу • постійно
<b>Хронічний бескальційний холестазит</b> • 5-7 мг/кг маси тіла на добу • курсами по 1-3 місяці	<b>Первинний склерозуючий холестазит</b> • 15-25 мг/кг маси тіла на добу • постійно
<b>Біліарний сладж</b> • 8-10 мг/кг маси тіла на добу • курсами по 3-6 місяців	<b>Алкогольна хвороба печінки</b> • 13-15 мг/кг маси тіла на добу • 6 місяців
<b>Холестероз жовчного міхура</b> • 10-15 мг/кг маси тіла на добу • 6-12 місяців та більше	<b>Вірусний гепатит</b> • 10 мг/кг маси тіла на добу • 6-12 місяців та більше
<b>ЖКХ (жовчокам'яна хвороба)</b> • 10-15 мг/кг маси тіла на добу • 6-18 місяців	<b>Неалкогольний стеатогепатит</b> • 13-15 мг/кг маси тіла на добу • 12 місяців та більше
<b>Постхолецистектомний синдром</b> • 5-7 мг/кг маси тіла на добу • курсами по 1-3 місяці	<b>Ураження печінки при музольозидозі</b> • 20-40 мг/кг маси тіла на добу • постійно
<b>Біліарний рефлюкс</b> • по 1 капсулі 250 мг на ніч • від 10-14 днів до 2 місяців	<b>Внутрипеченочний холестаз вагітних</b> • 5-20 мг/кг маси тіла на добу на 1-3 прийоми • три тижні
<b>Профілактика колоректального раку</b> • 8-15 мг/кг на день • безперервно на довгий час	<b>Профілактика гепатоцелюлярної карциноми</b> • 250-750 мг на день • безперервно на довгий час

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

Урсофальк

Продивізія «Альпінфарма АГ»  
04623 Київ, Пушкірський р-н, ПСЧА, 30 А,  
тел.: (044) 421-81-83, 421-81-84, 421-84-81  
факс: (044) 421-81-81

Alpen Pharma Group

Ефект	Приклади медикаментів
Холестаза	<ul style="list-style-type: none"> <li>Анаболічні стероїди (метилтестостерон)</li> <li>Антибактеріальні препарати (еритроміцин, нітрофурантоїн, рифампіцин)</li> <li>Естрогени в високих дозах</li> <li>Пероральні сахароснижуючі засоби (хлорпропамід)</li> <li>Нейролептики (хлорпромазин)</li> <li>Антигіпертензивні (ніфедипін, верапаміл, каптоприл)</li> </ul>
Холестатичний гепатит	<ul style="list-style-type: none"> <li>НПВП (сулindak)</li> <li>Гіполіпідемічні засоби (статины, нікотинова кислота)</li> <li>Амоксицилін + клавуланова кислота</li> <li>Азатиоприн</li> </ul>
Острый гепатит	<ul style="list-style-type: none"> <li>Противотуберкульозні засоби (рифампіцин, изоніазид)</li> <li>Противогрибкові засоби (кетоканазол, флуконазол)</li> <li>Антидепресанти (амитриптилін, имипрамин)</li> <li>НПВП (диклофенак, індометацин, ибупрофен)</li> <li>Диуретики (хлортиазид)</li> <li>Антигіпертензивні (метилдофа, каптоприл, эналаприл)</li> <li>Общие анестетики (фторотан)</li> </ul>
Неалкогольний стеатогепатит	<ul style="list-style-type: none"> <li>Амиодарон</li> <li>Тетрацикліни</li> </ul>
Обструкція венозного оттоку	<ul style="list-style-type: none"> <li>Азатиоприн</li> <li>Бусульфан</li> </ul>
Фиброз	<ul style="list-style-type: none"> <li>Метотрексат</li> </ul>

діагноза, а при діагностиці та призначенні лікування застосовувати не нозологічний, а синдромний підхід. Тем більше що, як уже було відзначено вище, при МІПП можуть зустрічатися більшість як клініко-біохімічних, так і морфологічних ознак ураження печінки, в частині цитоліз, холестаза, зниження синтетичної функції печінки (гепатопривний синдром), гіперазотемія, іммуновоспалительний синдром, портальна гіпертензія, синдром патологічної регенерації та опухлого росту. Тому при МІПП, крім обов'язкової відміни передбачуваного гепатотоксичного засоби, тактика лікування в значительній ступені буде залежати від переважаючого у хворого синдрому або синдромів. По думці багатьох спеціалістів, синдромний підхід дозволяє з більш високою ймовірністю досягти позитивних результатів лікування і в значительній мірі може нашкодити хворому.

#### Лікування та ведення пацієнтів

Основним принципом лікування хворих МІПП є негайна відміна лікарства, прийом якого привів до розвитку медикаментозного ураження печінки. При наявності ознак прогресуючого ураження печінки в деяких випадках можливо застосування специфічних антидотів (наприклад, N-ацетилцистеїна при передозуванні парацетамолу). Рекомендують повноцінне дієтичне харчування з виключенням продуктів та страв, які навантажують печінку (жарене, жирне, копчене). Обмеження вживання білка рекомендується в разі розвитку печінкової енцефалопатії.

Серед медикаментів використовують кортикостероїди, в частині метилпреднізолон в дозі 24-28 мг/сут в залежності від тяжкості перебігу захворювання, який застосовують від 2-3 тижнів до декількох місяців (дозу кожен тиждень зменшують

на 4 мг). Крім того, з обережністю можуть застосовуватися гепатопротектори, такі як адеметионін, препарати урсодеохінолевої кислоти (10-15 мг/1 кг маси тіла), есенціальні фосfolіпиди та інші. До кінця не встановлено ефективності детоксикаційної терапії та припинення лактулози.

Одним з найбільш часто застосовуваних на практиці гепатопротекторів при МІПП є урсодеохінолева кислота (УДХК), представлена на фармацевтичному ринку України багатьма препаратами, серед яких найбільш відомим є Урсофальк, який став першим препаратом УДХК, випущеним в Європі.

УДХК – нетоксична гідрофільна третинна жовчана кислота, яку справедливо вважають одним з найбільш ефективних та безпечних гепатопротекторів. Виведення пула токсичних гідрофільних жовчних кислот (ЖК), забезпечуване УДХК за рахунок конкурентного захоплення рецептора в підшлунковій кишці, супроводжується реалізацією різноманітних клінічних ефектів: цитопротекторного, антифібротичного, антиапоптозичного, холеретичного, литолітичного, іммуномодулюючого, гіпохолестеринемічного. Серед цього різноманіття фармакологічних властивостей особливо виділяється здатність УДХК нивелювати клініко-лабораторні прояви синдромів холестаза та цитоліза, а також мезенхімально-воспалительного синдрому.

Обширна доказателна база, підтверджуюча виражені гепатопротекторні властивості препарату, дозволила експертам Європейської асоціації по вивченню печінки (EASL), Американської колегії гастроентерологів (ACG) та Американської асоціації по вивченню захворювань печінки (AASLD) рекомендувати УДХК для лікування різних захворювань печінки, включаючи МІПП. УДХК як гепатопротектор успішно застосовується

в лікуванні холестатичних захворювань печінки, алкогольної та неалкогольної жирової хвороби печінки, циррозу. Цілісобразність застосування УДХК при МІПП обумовлена тим, що в більшості випадків при даній патології домінує синдром холестаза. Крім того, ефективність застосування цього препарату в схемі лікування МІПП була доведена на моделях гострих та хронічних медикаментозних гепатитів у лабораторних тварин. Доказателні дослідження на людях до цього часу не проведені, в основному із-за етичних проблем. Тем не менше практичний досвід свідчить про високу клінічну ефективність препаратів УДХК при МІПП, особливо при холестатичному та змішаному типі ураження печінки.

Таким чином, ввиду високої поширеності та тяжкості перебігу, МІПП по-прежнему залишається актуальною проблемою медицини. МІПП можуть проявлятися різними морфологічними змінами в печінці, а їх більшу частину становлять непередбачувані дозозалежні реакції з гепатоцелюлярним, холестатичним або змішаним типом ураження, які часто пов'язані з генетичним поліморфізмом та активністю ферментів, що беруть участь в метаболізмі лікарства. В діагностиці МІПП вирішальне значення мають ретельний анамнез, виключення іншої патології печінки, швидкий ефект при відміні потенційного гепатотоксичного засоби. Основним методом лікування пацієнтів з даною патологією є негайна відміна потенційного гепатотоксичного засоби, допоміжне значення має застосування кортикостероїдів та гепатопротекторів. УДХК (Урсофальк) можна розглядати як один з універсальних гепатопротекторів, який характеризується високою клініко-лабораторною ефективністю в більшості випадків МІПП.

3

## ПЕРЕДПЛАТА НА 2018 РІК!

Здоров'я України<sup>®</sup>  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

### Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2018 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – 37635  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати – 280,00 грн

#### Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005, код ЄДРПОУ 38419785;
- ♦ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- ♦ вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2

Телефон/факс відділу передплати (044) 364-40-28  
e-mail: podpiska@health-ua.com

Дата здійснення операції	Сума:	Платник:	Місце проживання:	Отримувач:	Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	Розрахунковий рахунок:	МФО банку:	3	5	1	0	0	5	Контролер:	Касир:
				ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»	ПАТ «УкрСиббанк»																		
Дата здійснення операції	Сума:	Платник:	Місце проживання:	Отримувач:	Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	Розрахунковий рахунок:	МФО банку:	3	5	1	0	0	5	Контролер:	Касир:
				ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»	ПАТ «УкрСиббанк»																		