

# Безопасность лекарственных средств и диетических добавок у пациентов с хроническими заболеваниями печени

По материалам VI научной сессии Института гастроэнтерологии НАМН Украины «Новейшие технологии в теоретической и клинической гастроэнтерологии», 14-15 июня, г. Днепр

**Пациенты с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) в целом имеют такие же риски для здоровья, как и люди без данной патологии. Однако некоторые факторы, напрямую влияющие на печень, могут приводить к гораздо более существенным неблагоприятным последствиям у лиц с ХЗП по сравнению с общей популяцией.**



Об особенностях лекарственных поражений печени (ЛПП) у лиц с ХЗП в своем докладе рассказал эксперт Министерства здравоохранения Украины по гигиене питания, президент Ассоциации диетологов Украины, кандидат медицинских наук Олег Витальевич Швей.

— ЛПП включают широкий спектр клинико-морфологических нарушений (с признаками гепатита, гепатоцеллюлярного некроза, острой печеночной недостаточности, желтухой и др.), возникающих вследствие прогнозируемого или идиосинкразического побочного действия лекарственных средств (ЛС), а также фитопрепаратов и диетических добавок (ДД). ЛПП — это диагноз исключения, он требует тщательного поиска других причин прогрессирующей патологии печени для проведения оптимального и эффективного лечения в каждом случае. У пациентов с ХЗП клинические проявления и прогноз ЛПП могут протекать тяжелее и иметь более серьезные последствия, чем в общей популяции.

Случаи развития побочных реакций со стороны печени вследствие применения ЛС, фитопрепаратов и ДД тщательно анализируются в разных странах мира (табл. 1).

В большинстве развитых стран осуществляется жесткий контроль над нежелательными эффектами ЛС и ДД. Наиболее масштабная система по изучению распространности и прогнозированию ЛПП функционирует в США, где создан единый реестр ЛПП (The U.S. Drug Induced Liver Injury Network, DILIN). По данным реестра, около 20% случаев ЛПП вызвано приемом фитопрепаратов и ДД (Navarro V.J. et al., 2014). Согласно другим источникам, доля этих средств в развитии ЛПП достигает 72% от всех случаев (Bessone F. et al., 2013). В то же время частота обращений пациентов по поводу побочных эффектов ЛС и ДД со стороны печени оценивается как <1% от общего числа произошедших случаев. Наиболее сложная ситуация в плане диагностики и лечения с мультикомпонентными фитопрепаратами и ДД. В связи с более свободным оборотом ДД на рынке Украины побочные реакции от употребления таких продуктов становятся областью ответственности врачей, которые их назначают, или самих пациентов.

Различные группы ЛС отличаются по своему гепатотоксическому воздействию у разных групп пациентов. Так, у лиц пожилого возраста наиболее опасны в отношении повреждения печени нитрофураны, противотуберкулезные препараты, эритромицин, амоксициллин/клавуланат; у детей — салицилаты, вальпроат; у лиц с ожирением — метотрексат; у пациентов с мальнутрицией, алкоголизмом — парацетамол; у лиц с ВИЧ и ко-инфекцией вирусами гепатита В и С — триметоприм-сульфаметоксазол, высокоактивная антиретровирусная терапия, противотуберкулезные препараты. Женщины более склонны к ЛПП под действием диклофенака, сулиндака, нитрофуранов, хлорпромазина, эритромицина, чем мужчины. У лиц с ХЗП повышен риск гепатотоксических реакций при приеме антибактериальных средств, парацетамола, цитостатиков и др.

Это связано с изменчивостью метаболизма ЛС под действием различных факторов: генетического полиморфизма генов, кодирующих ферментов CYP2C9, CYP2C19, глутатион-S-трансферазы и др.; статуса питания (голодание/мальнутриция, ожирение); сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, гипотиреоз, заболевания печени); дозы и длительности приема ЛС.

Механизмы гепатотоксического действия ЛС связаны как с нарушением клеточных функций и инициацией апоптоза/некроза под действием активных метаболитов ЛС, так и с деформацией внутриклеточных белков с появлением нового антигена и развитием иммунного воспаления.

На практике оценить вероятность развития ЛПП достаточно сложно. Эффективность мониторинга аланинаминотрансферазы (АЛТ) для оценки вероятности развития ЛПП при приеме потенциально гепатотоксичного ЛС остается спорной. Трактовка незначительной элевации АЛТ (менее чем в 2 раза по отношению к верхней границе нормы) остается неясной и может приводить во многих случаях к неоправданной отмене необходимых препаратов (Graham D.J. et al., 2003). Обоснованным можно считать мониторинг трансаминаз при приеме ЛС, ассоциированных с высокой частотой тяжелых поражений печени, таких как метотрексат или изониазид.

ЛС, ассоциированные с ЛПП, могут вызывать повреждение печени дозозависимым и прогнозируемым способом (например парацетамол) или непредсказуемым в виде идиосинкразических побочных реакций. Клиническая картина зависит от клинико-биохимического варианта ЛПП (печеночно-клеточное повреждение (цитолитический), смешанное повреждение), механизма гепатотоксичности (прогнозируемая токсичность, идиосинкразия), гистоморфологического варианта (гепатит, холестаз, стеатоз).

Прогнозируемые гепатотоксические реакции имеют предсказуемое дозозависимое повреждение печени (включая некроз). Диагностика ЛПП в таких случаях обычно не вызывает затруднений, поскольку такие ЛПП имеют короткий латентный период (от нескольких часов до нескольких дней), изученное последовательное течение у людей и лабораторных животных. Трансаминазы повышаются в 8-500 раз по отношению к верхней границе нормы, щелочная фосфатаза (ЩФ) повышается в меньшей степени. Как правило, клиническое применение таких препаратов запрещается, однако некоторые ЛС, гепатотоксичные только в высоких дозах, продолжают использоваться (парацетамол, сульфат железа и др.).

Идиосинкразические повреждения печени вызывают гораздо больше затруднений в диагностике. Эти ЛПП характеризуются непрогнозируемым течением, они видоспецифичны и не воспроизводятся на лабораторных животных. Латентный период вариативный и может длиться до 3 мес.

В зависимости от конкретных ЛС или лекарственной группы варианты клиники ЛПП различаются. Так, парацетамол, изотретиноин, тетрациклин, изониазид, вальпроат, ритонавир чаще вызывают острое печеночно-клеточное повреждение с подъемом АЛТ; амоксициллин/клавуланат, изотретиноин, триметоприм-сульфаметоксазол, эритромицин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — холестатический гепатит с подъемом уровня ЩФ; сульфаниламиды, фенитоин — смешанный гепатит с повышением АЛТ и/или ЩФ; нитрофурантоин, моноциклин — хронический гепатит; метотрексат — фиброз/цирроз. Все перечисленные варианты ЛПП могут сопровождаться подъемом уровня билирубина (табл. 2).

Вариант	АЛТ ≥ 3	АЛТ/ЩФ ≥ 5
Печеночно-клеточный вариант	АЛТ ≥ 3	АЛТ/ЩФ ≥ 5
Холестатический вариант	ЩФ ≥ 2	АЛТ/ЩФ ≤ 2
Смешанный вариант	АЛТ ≥ 3 ЩФ ≥ 2	2 < АЛТ/ЩФ < 5

Первым и ключевым лечебным мероприятием при ЛПП является отмена агрессивного ЛС. Одно из ведущих направлений терапии ЛПП — гепатопротекция. Под гепатопротекцией понимают комплекс интервенций, направленных на предотвращение прогрессирования заболеваний печени у пациентов с ХЗП и включающий отказ или ограничение употребления алкоголя, снижение избыточной массы тела, соблюдение диетических рекомендаций, обоснованное использование ЛС, применение гепатопротекторов,

иммунопрофилактику (вакцинация против вируса гриппа, вирусов гепатитов А и В).

Одной из лучших моделей питания при ХЗП признана средиземноморская диета, которая включена в последние рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени в качестве приоритетного варианта диетотерапии при неалкогольной жировой болезни печени. Средиземноморская диета имеет лучшую эффективность в сравнении с гипокалорийной диетой с низким содержанием жира (Salvado S., 2014) и характеризуется следующими правилами:

- употребление в большом количестве оливкового масла (более 4 ст. л. в день), орехов, рыбы (более 3 порций в неделю), бобовых (более 3 порций в неделю), овощей и фруктов;
- жиры составляют 40% в рационе в основном за счет мононенасыщенных жирных кислот и омега-3-полиненасыщенных жирных кислот;
- ограничиваются в рационе сладкие напитки и соки, сладости, красное обработанное мясо, технологически обработанные продукты;
- углеводы составляют до 40% дневной калорийности.

Согласно последним исследованиям, кофе обладает гепатопротекторными эффектами, снижает образование и накопление липопротеинов, уменьшает проявления воспаления, предупреждает последствия оксидативного стресса, замедляет фиброгенез и предотвращает канцерогенез. В недавних исследованиях также продемонстрирована антиоксидантная активность полифенолов какао у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (Loffredo L., 2016).

Использование гепатопротекторов при ЛПП позволяет достичь более ранней нормализации показателей биохимических печеночных тестов и уменьшения выраженности клинических проявлений. Выбор гепатопротектора должен быть обусловлен клинико-биохимическими особенностями в каждом случае. Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) — класс гепатопротекторов, которые могут быть использованы при ХЗП, сопровождающихся цитолитическим синдромом, стеатозом, фиброзом, мезенхимальным воспалением.

При цитолитическом синдроме ЭФЛ встраиваются в мембрану гепатоцитов и препятствуют выходу трансаминаз из клетки. Интеграция ЭФЛ в клеточную мембрану способствует повышению ее стабильности против повреждающих агентов, цитопротекции (снижение перекисного окисления липидов и свободнорадикального повреждения), улучшению физиологических свойств (текучесть, гибкость, эластичность, твердость, усиление проницаемости мембран), повышению синтеза белков, гликогена, молекул-энергоснабжителей. Путем стимулирования синтеза коллагена реализуется антифибротическое действие ЭФЛ.

При выборе препарата ЭФЛ следует обращать внимание на наличие и состав вспомогательных веществ. Некоторые из них (красители, детергенты, ароматизаторы, этиловый спирт и т. д.) могут усугубить течение печеночно-клеточного варианта ЛПП. Одним из наиболее безопасных препаратов ЭФЛ на украинском рынке является Энерлив®, который не содержит агрессивных вспомогательных веществ.

Энерлив® показан пациентам с жировой дегенерацией печени (в том числе с поражениями печени при диабете), острыми и хроническими гепатитами, циррозом печени, в комплексе перед- и послеоперационного лечения при хирургическом вмешательстве на печени и желчевыводящих путях, а также при токсических поражениях печени.

Стартовая доза препарата составляет 2 капсулы 3 раза в день во время еды; поддерживающая доза — 1 капсула 3 раза в день. Курс лечения составляет 3 месяца.

Профилактика ЛПП включает обязательное подробное информирование пациентов, принимающих гепатотоксические препараты (например парацетамол), в отношении правил их безопасного применения, оптимальной дозы и возможных взаимодействий с другими препаратами или алкоголем. Следует предупредить пациента о возможных признаках развивающегося ЛПП и о необходимости неотложной медицинской помощи в таких ситуациях. У лиц с ЛПП в анамнезе целесообразно профилактическое применение гепатопротекторов при необходимости приема гепатотоксических медикаментов.

Таким образом, прием ЛС, фитопрепаратов и ДД сопряжен с риском развития ЛПП. Этот риск повышен у пациентов с ХЗП. ЛПП при ХЗП чаще вызывает острую печеночную недостаточность и может ускорять прогрессирование фиброза печени. Комплексная гепатопротекция у таких пациентов должна включать отказ от алкоголя, применение препаратов и ДД только по показаниям, сбалансированную диету и иммунопрофилактику. Гепатопротектор следует выбирать исходя из клинико-морфологического варианта ЛПП. Применение ЭФЛ (Энерлив®) эффективно при цитолитическом варианте ЛПП.

Подготовила Мария Марчук

Класс препаратов	Швеция (n=784)	Испания (n=461)	США (n=899)	Корея (n=371)	Исландия (n=96)	Индия (n=313)
Антибиотики (%)	27	32	45,4	н/д*	37	65
Препараты, влияющие на центральную нервную систему (%)	3	17	9,8	н/д	7	12
Гиполипидемические средства (%)	1	5	3,7	н/д	3,1	1,6
Другие препараты (%)	69	44	25,7	28,4	37	20
Фитопрепараты (%)	н/д	2	16,1	71,6	16	1,3

Примечание: \*нет данных.



# Енерлів®

Знежирені збагачені  
соєві фосфоліпіди



**Енерлів® про печінку дбає,  
її відновленню сприяє!**

- **Без барвників та ароматизаторів**

#### Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Енерлів®

**ЕНЕРЛІВ® Склад:** діюча речовина: 1 капсула м'яка містить знежирених збагачених соєвих фосфоліпідів 300 мг. **Лікарська форма.** Капсули м'які. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини. Код АТС А05ВА. Виробник: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

**Показання для застосування.** Жирова дегенерація печінки (у тому числі ураження печінки при діабеті), гострі та хронічні гепатити, цироз печінки, перед- та післяопераційне лікування хворого при хірургічному втручанні на печінці та жовчовивідних шляхах, токсичні ураження печінки, токсикози вагітності, радіаційний синдром. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату. **Побічні ефекти.** Повний перелік побічних ефектів з боку імунної системи, шлунково-кишкового тракту, шкіри та інші знаходяться в інструкції лікарського засобу Енерлів®.

**Спосіб застосування та дози.** Дорослі та діти старше 12 років. Початкова доза становить 2 капсули Енерліву 3 рази на добу, а підтримуюча – 1 капсула 3 рази на добу. Препарат застосовують під час вживання їжі, не розжовують та запивають невеликою кількістю рідини. Рекомендована тривалість лікування становить не менше 3 місяців.

За докладною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Енерлів®, затвердженої наказом МОЗ України №1391 від 22.12.2016 р., РП №UA/5631/01/01.

Реклама про безрецептурний лікарський засіб. Перед застосуванням ознайомтеся, будь ласка, з інструкцією лікарського засобу Енерлів® та проконсультуйтеся з лікарем.

UA\_Ener\_01-2018\_V1\_Press. Затверджено до друку 18.01.2018

Представництво «Берлін Хемі/ А.Менаріні Україна ГмбХ»

Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: +38 (044) 494 33 88, факс: (044) 494 33 89



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**



САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ  
ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я