

Гепатотоксичність у дерматологічній практиці

Гепатотоксичність є одним із найбільш частих і небезпечних побічних ефектів фармакотерапії. Лікарсько-індуковані ураження печінки (ЛІУП) залишаються складною клінічною проблемою, оскільки спектр їхніх клініко-морфологічних варіантів надзвичайно широкий, діагноз встановлюється методом виключення і не розроблені чіткі принципи терапії, за винятком відміни «причинного» лікарського препарату. Проблема ЛІУП особливо гостро постає в дерматології при лікуванні низки захворювань із застосуванням окремих груп препаратів. До вказаної групи захворювань належать, зокрема, мікози, псоріаз, амліодоз, бактеріальні ураження шкіри тощо.

Детоксикаційна функція печінки

Печінка виводить з організму всі ліпофільні субстанції, зокрема лікарські препарати, шляхом біотрансформації їх у водорозчинні, які виводяться різними видільними органами. Фармакокінетика ліків включає чотири етапи: зв'язування препарату з білками плазми, транспорт з током крові до печінки, поглинання його гепатоцитами (печінковий кліренс) та екскреція препарату або його метаболітів із сечею чи жовчю. Метаболізм ліків у гепатоцитах є складним і енерговитратним процесом. Після надходження препарату в гепатоцит в ендоплазматичному ретикуліумі за участю монооксигеназ, цитохром С-редуктази та системи ферментів цитохрому Р450 (СYP) відбувається його гідроксилювання або окислення з утворенням метаболітів (перша фаза).

Далі включаються механізми біотрансформації метаболітів, а саме кон'югація їх з ендогенними молекулами – глутатіоном, глюкуроною кислотою, сульфатами та ін., що спрямовано на зниження їх токсичності (друга фаза). Наступним етапом є активний трансцитозольний транспорт та екскреція утворених субстанцій з гепатоциту за участю білків-переносників, ферментів і помп, локалізованих у цитоплазмі, на базолатеральному і каналікулярному полюсах гепатоциту (третя фаза). Порушення кінетики лікарського засобу на будь-якому етапі його метаболізму може призвести до розвитку гепатотоксичності.

Гепатотоксичні реакції та фактори ризику

Залежно від дії токсинів на гепатоцит виділяють дві групи патологічних реакцій: імунезалежні (обумовлені прямим ушкоджувальним впливом метаболітів ліків; передбачувані, залежать від дози і виникають упродовж декількох днів від початку терапії) та імуносередковані (ідіосинкразичні; розвиваються непередбачувано в різні терміни – від тижня до року і більше – від початку застосування ліків у звичайних терапевтичних дозах). Більшість лікарських засобів викликають ідіосинкразичні ефекти.

Факторами ризику ЛІУП є:

- відома потенційна гепатотоксичність і доза лікарського засобу;
- поліпрагмація (при застосуванні одночасно 6 препаратів імовірність ЛІУП сягає 80%);
- нерациональні поєднання лікарських засобів, які є причиною 35% ЛІУП;
- генетична схильність до ЛІУП, зумовлена відмінностями активності ферментів печінки, що метаболізують препарат;
- стать і вік: ЛІУП частіше спостерігаються в жінок, особливо в період вагітності, в також в осіб віком понад 50 років.

Деякі дерматологічні препарати, які часто асоціюються з ураженням печінки

У дерматологічній практиці найчастіше фіксується гепатотоксичність, пов'язана із застосуванням **протигрибкових препаратів**. За даними міжнародних досліджень, мікози гладкої шкіри становлять близько 2%, а мікози стоп та оніхомікози (мікози нігтів) – приблизно по 22% в структурі звернень до дерматолога або лікаря загальної практики. При цьому захворюваність на мікози стоп та оніхомікози протягом останніх десятиліть збільшується зі щорічним приростом близько 5%.

Гепатотоксичність є добре відомим ускладненням при застосуванні **кетоконазолу**. Реакція печінки на препарат може обмежуватися симптомним підвищенням трансаміназ у сироватці (2-10% випадків) або проявлятися симптомним гепатитом. Характер ураження печінки зазвичай гепатоцелюлярний, проте може спостерігатися холестатичне або змішане ушкодження. Механізм гепатотоксичності кетоконазолу точно не встановлений; вважається, що ця реакція спричинена пригніченням пероксидаз. Після початку лікування кетоконазолом до маніфестації ураження печінки проходить від 1,5 до 24 тиж (зазвичай до 7 тиж).

Флуконазол може зумовлювати підвищення аланінамінотрансферази (АЛТ) та/або аспартатамінотрансферази (АСТ) >8 разів від верхньої межі норми; також описані випадки фатальної фульмінантного некрозу печінки. Печінкова дисфункція зазвичай розвивається через 10-20 днів від початку лікування. Вірогідність порушення функції печінки при лікуванні флуконазолом значно підвищується в разі супутнього застосування інших потенційно гепатотоксичних препаратів. Оскільки флуконазол виводиться нирками у незміненому вигляді, механізм його гепатотоксичності, ймовірно, відрізняється від такого інших триазолів.

При лікуванні **ітраконазолом** безсимптомне підвищення рівнів АЛТ, АСТ та/або лужної фосфатази (ЛФ) реєструється у 2-6% випадків. Печінкова недостатність спостерігається значно рідше,

проте може бути фатальною. Порушення функції печінки, зазвичай холестатичні або змішаного типу, можуть маніфестувати вже через 5 днів від початку лікування. Описані випадки, коли гепатит з тяжким холестазом розвинувся через 5 міс після завершення терапії ітраконазолом. Крім тривалої холангіопатії, ітраконазол може призводити до синдрому хронічного холестазу, особливо в пацієнтів, які раніше вже отримували цей препарат.

Ураження печінки внаслідок застосування **тербінафіну**, ймовірно, є реакцією гіперчутливості, про що свідчить наявність великої кількості еозинофілів у порталних протоках. Порушення печінкової функції зазвичай розвивається через 4-6 тиж від початку лікування і триває 3-6 міс після відміни терапії.

Метотрексат – високоефективний імуносупресивний препарат, що використовується в лікуванні широкого спектра захворювань, зокрема середньотяжкого і тяжкого псоріазу. Гепатотоксичність при застосуванні метотрексату має складний механізм і включає вплив на апоптоз Т-лімфоцитів; продукцію цитокінів, виснаження запасів фолату в печінці. Завдяки сучасним протоколам лікування метотрексатом більшість випадків спричиненої ним гепатотоксичності – це підвищення рівня печінкових ферментів, проте можливий розвиток жирової атрофії, фіброзу, цирозу й некрозу печінки (особливо при застосуванні високих доз протягом тривалого періоду).

Іншими засобами, що використовуються в лікуванні псоріазу й можуть зумовити гепатотоксичність, є **препарати золота, циклоспорин, гідроксисечовина, фумарати та ретиноїди**. Сучасні **біологічні препарати (моноклональні антитіла проти TNF)** дуже часто призводять до підвищення печінкових ферментів; рідше спостерігається стеатоз печінки та реактивація латентної інфекції вірусного гепатиту В.

Гепатотоксичним є фотосенсибілізатор **псорален**, який застосовується для PUVA-терапії псоріазу, екзема, витілігн, грибовидного мікосу та Т-клітинної лімфопії шкіри.

Топічні **кортикостероїди** є першою лінією лікування атопічного дерматиту, деяких форм псоріазу, сверблячих дерматозів та інших захворювань шкіри. Тривале застосування високих доз топічних кортикостероїдів може викликати збільшення печінки, стеатоз, глікогеноз, загострення неалкогольної жирової хвороби печінки з підвищенням АЛТ, АСТ і ЛФ, реактивацію вірусного гепатиту В. Гістологічна картина в цих випадках схожа на таку при алкогільному гепатиті (ознаки хронічного запалення, центролобулярна балонуюча дегенерація, тільця Маллорі). Внутрішньовенне введення кортикостероїдів, зокрема метилпреднізолону, може призводити до фатальної гострої печінкової недостатності.

Гепатотоксичність властива багатьом антибіотикам, найчастіше вона спостерігається при застосуванні **амоксциліну/клавуланату**. У лікуванні захворювань, що передаються статевим шляхом, і різноманітних дерматозів (вугревої хвороби та ін.) дуже широко та в багатьох випадках безконтрольно застосовуються антибіотики групи **тетрациклінів**, які серед інших побічних ефектів можуть зумовлювати ураження печінки. Клінічно останнє проявляється нудотою, блюванням, іноді лихоманкою, жовтяницею, рідше – печінковою комою. Вірогідність гепатотоксичності тетрациклінів збільшується в разі вже наявних захворювань печінки та застосування високих доз протягом тривалого періоду. Ці ускладнення пов'язані з накопиченням препаратів або їх метаболітів у гепатоцитах із подальшим виснаженням ферментних та антиоксидантних ресурсів печінки. У тяжких випадках може відзначатися глибока дегенерація гепатоцитів із жировим переродженням печінки.

Серед інших препаратів, що широко застосовуються в дерматології, виражену гепатотоксичну дію проявляють **антипротозойні засоби (метронідазол, тинідазол, орнідазол), препарати дьогтю та саліцилової кислоти, антипаразитарні засоби, протитуберкульозні препарати, знеболювальні, седативні та снодійні засоби**. Багато випадків гепатотоксичності, зокрема фатальної й такої, що потребувала трансплантації печінки, пов'язані із застосуванням **фітотерапевтичних**, більшість з яких представлені як дієтичні добавки.

Діагностика

Діагноз ЛІУП встановлюється за наявності в анамнезі вказівок на застосування будь-якого лікарського препарату або альтернативних засобів при виключенні інших причин, зокрема вірусних гепатитів (гепатиту А, В, С, цитомегаловірусного, EBV-індукованого та ін.), аутоімунного гепатиту, метаболічних і холестатичних захворювань печінки та біліарної системи. Для підтвердження етіологічної ролі препарату в ураженні печінки враховуються такі параметри.

1. Часовий інтервал між застосуванням препарату і розвитком гепатотоксичності становить від 5 до 90 днів (ЛІУП імовірно) або 90 і більше днів (ЛІУП є безумовним).

2. Швидкість відновлення порушених функцій після скасування препарату на 50% протягом 8 днів (дуже приблизно), якщо підвищений рівень печінкових ферментів знижується упродовж 30 днів для гепатоцелюлярного і 180 днів для холестатичного ураження печінки (імовірно).

3. Виключення інших причин захворювань печінки.

4. Розвиток аналогічних уражень печінки (підвищення рівня ферментів принаймні удвічі) при повторному введенні препарату, якщо це можливо.

Розвиток патологічних змін у печінці вважають пов'язаним із застосуванням лікарського препарату за наявності трьох перших критеріїв або двох з перших трьох і четвертого критерію.

Клінічні прояви ЛІУП зазвичай неспецифічні і можуть варіювати від відсутності або наявності слабкої диспепсії (нудота, втрата апетиту, абдомінальний дискомфорт) із незначними змінами результатів лабораторних тестів до вираженого цитолітичного і холестатичного синдромів із жовтяницею і, в деяких випадках, розвитком гострої печінкової недостатності із печінковою комою і смертю. У деяких хворих можуть розвиватися системні імуносередковані реакції гіперчутливості з появою висипу, лімфоаденопатії, еозинофілії. При використанні препаратів із дозозалежною гепатотоксичністю патологічні ефекти розвиваються протягом декількох днів або тижнів від початку їх застосування та залежать від механізму впливу препарату на печінку. При цьому тривалість латентного періоду в разі призначення препаратів, які чинять імуносередковані ефекти, становить кілька тижнів або місяців.

Профілактика та лікування

Щоб зменшити імовірність виникнення ЛІУП, необхідно застосовувати мінімальні ефективні дози препаратів протягом мінімального часу, достатнього для отримання терапевтичного ефекту, а також уникати одночасного вживання алкоголю та інших гепатотоксичних субстанцій.

У разі ЛІУП важливо відмінити «причинний» препарат, що сприяє зворотному розвитку патологічних змін у печінці. Специфічні антитіла наявні лише для декількох препаратів (наприклад, ацетилцистеїн при ураженні печінки парацетамолом), тож у більшості випадків лікування складається з підтримувальної, дезінтоксикаційної терапії та призначення гепатопротекторів. Серед останніх найбільшій клінічній досвід і доказову базу мають препарати есенціальних фосфоліпідів (ЕФЛ).

ЕФЛ відіграють важливу роль у формуванні клітинних мембран, беруть участь у процесах молекулярного транспорту, поділі та диференціювання клітин, стимулюють активність різних ферментних систем (глутатіонзалежних ферментів, супероксиддисмутази, фосфоліпази), що обумовлює доцільність їх застосування для профілактики та корекції функціональних і структурних порушень печінки при її лікарському ушкодженні.

Головний компонент ЕФЛ – фосфатидилхолін, в молекулі якого одна з трьох гідроксильних груп гліцерину зв'язана з фосфорною кислотою та за допомогою ефірного з'язку з'єднана з холіном. Фосфатидилхолін займає 50-70% ліпідного компонента мембран цитоплазми мережі гепатоцитів.

Гепатопротекторний ефект ЕФЛ реалізується шляхом вбудовування їхніх молекул безпосередньо в структуру ушкоджених гепатоцитів, усунення дефектів і відновлення бар'єрної функції мембран. Нормалізація структури клітинних мембран сприяє зниженню перекисного окислення ліпідів і утворення вільних радикалів.

ЕФЛ мають потужну антиоксидантну дію, захищають мітохондрії та ферменти від ушкодження, підтримують репарацію мембран, пригнічують синтез колагену м'якофіброblastами печінки (антифібротичний ефект).

У багатьох клінічних дослідженнях продемонстрована висока ефективність препаратів ЕФЛ у лікуванні токсичних уражень печінки, зокрема зумовлених лікарськими препаратами. ЕФЛ також доцільно застосовувати з метою профілактики ЛІУП у пацієнтів із наявною патологією печінки або в разі необхідності призначення препаратів з відомою гепатотоксичністю.

При виборі есенціальних фосфоліпідів слід звертати увагу на наявність і склад допоміжних речовин. Останні забезпечують стабільність препарату, при цьому деякі з них (барвники, детергенти, ароматизатори, етиловий спирт і т. д.) можуть погіршити перебіг гепатоцелюлярного варіанта ЛІУП. На сьогодні в Україні зазначеним вимогам відповідає препарат есенціальних фосфоліпідів Енерлів® виробництва компанії «Берлін-Хемі / А. Менаріні». Препарат Енерлів® представлено у формі м'яких безшовних желатинових капсул, що містять 300 мг збагачених знежирених соєвих фосфоліпідів із максимально високим ступенем очищення і концентрацією фосфатидилхоліну 76%. Близько 68% залишків жирних кислот становлять лінолева і ліноленова ненасичені жирні кислоти.

Добова доза препарату при печінково-клітинних варіантах ЛІУП становить 1800 мг – по 2 капсули 3 р/день протягом 3 міс.

Підготував **Михайло Корінчук**



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