І.Е. Кушнір, к. мед. н., ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Медикаментозне ураження печінки: епідеміологія, клінічні прояви, діагностичні критерії та принципи лікування

І.Е. Кушнір

Печінці належить провідна роль у процесах біотрансформації лікарських засобів. Вона є першим органом, який реагує на побічні явища унаслідок застосування препаратів. Сьогодні згідно з реєстром LiverTox®, що містить інформацію про підтверджену гепатотоксичність лікарських засобів, відомо більше ніж 1000 медикаментів, біологічно активних добавок (БАД), фітопрепаратів, які викликають медикаментозне ураження печінки (МУП) [12]. З кожним роком перелік цих препаратів зростає [2, 18].
У структурі захворювань печінки частота МУП становить у середньому 5-7%. Як правило, воно пов'язане з використанням протитуберкульозних, антибактеріальних препаратів, аналгетиків, гормональних, цитостатичних, гіпотензивних, антиаритмічних засобів. МУП є основною причиною гострого гепатиту у 30% пацієнтів старших 40 років, фульмінантної печінкової недостатності, яка потребує трансплантації печінки, у 25% випадків, а також у 10% може призвести до смерті [1, 3].

Істинна поширеність МУП залишається невідомою. Незважаючи на зростання обізнаності про гепатотоксичність препаратів, абсолютна частота реакцій печінки на ліки не знижується. Це зумовлено постійним зростанням асортименту доступних фармакологічних препаратів, широким використанням БАД, захопленням фітопрепаратами, які не проходять належного токсикологічного, радіологічного контролю, клінічних випробувань і приймаються пацієнтом самостійно, без призначення лікаря. Результати досліджень етіології гострої печінкової недостатності показали, що саме лікарські засоби є її основними причинами у США, країнах Європи та Японії. У США та Європі ідіосинкратичні реакції, зумовлені лікарськими засобами, найчастіше стають підставами МУП, тоді як використання традиційних комплементарних і дієтичних добавок є основною причиною МУП у країнах Азії [13].

Епідеміологія МУП утруднена через проблеми діагностики, встановлення істинного причинно-наслідкового зв'язку, несвоєчасне інформування про випадки МУП, відсутність загальних підходів до їх реєстрації. Важливі фармакоепідеміологічні відомості про МУП були отримані з бази даних досліджень загальної практики (GPRD) у Великобританії. Відповідно до них найбільш частими агентами, що викликають МУП, є антибактеріальні препарати, зокрема флуклоксацилін, еритроміцин, амоксицилін, амоксицилін/клавуланова кислота і ко-тримоксазол, а також диклофенак і протиепілептичні засоби [14].

За даними Швейцарського реєстру з фармакоепідеміології в стаціонарі, поширеність МУП при госпіталізації була оцінена як 0,7%, а загальна захворюваність під час госпіталізації – 1,4%. Ще більш важливо, що пошкодження печінки не було зазначено в діагнозі в 52-68% випадків. Вивчення GPRD у Великобританії та бази даних шведської гепатологічної клініки показало, що рівень захворюваності на МУП становить 2,3-2,4 на 100 тис. населення на рік [11]. За результатами проспективного трирічного дослідження, проведеного у Франції, було встановлено, що захворюваність на МУП дорівнює 13,9 на 100 тис. населення, це щонайменше в 16 разів частіше, ніж за даними спонтанних повідомлень за той самий період [16]. Проспективне епідеміологічне дослідження, проведене в Ісландії протягом 2 років, продемонструвало вищу захворюваність на МУП порівняно з Францією: 19 на 100 тис. населення на рік. Незважаючи на те, що амоксицилін/клавуланова кислота використовувалася найчастіше, ризик розвитку МУП спостерігався лише в 1 з 2300 осіб, котрі його застосовували, тоді як найвищий ризик гепатотоксичності був пов'язаний з азатіоприном та інфліксимабом – в 1 з 133 і 148 осіб відповідно [7]. Проспективне загальнонаціональне дослідження, присвячене МУП, проведене у 17 університетських клініках Кореї, дало змогу встановити, що частота госпіталізації через МУП дорівнювала 12 на 100 тис. осіб. Основною причиною гепатотоксичності в Кореї, як і в багатьох інших країнах Азії, було використання різних форм рослинних препаратів [18]. У світі, зокрема Швеції, Іспанії, Ірландії, Франції, створено реєстри для фіксування випадків МУП.

Національними інститутами охорони здоров'я США в 2004 р. ініційовано і фінансується Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) – триваюче обсерваційне дослідження дітей (>2 років) і дорослих з підозрою на МУП [9]. Дослідження, проведені DILIN, зробили важливий внесок у розуміння клінічних, фармакологічних і генетичних аспектів МУП. Нещодавно була створена латиноамериканська мережа DILIN (LATINDILIN). Основною метою цього реєстру було проспективне виявлення істинних випадків МУП і збір біологічних зразків для досліджень генетичних біомаркерів [6].

Додатково до реєстрів МУП були також розпочаті одноцентрові когортні дослідження в Індії та Туреччині, за даними яких антибіотики та протитуберкульозні препарати є найбільш частими причинами МУП.

За механізмом фармакологічного впливу МУП класифікують на дві групи: 1) **індуковані прямим токсичним впливом** лікарського препарату на тканину печінки та 2) **ідіосинкратичні.** Пряму токсичність медикаментів фіксують у значної частини пацієнтів, які зазнали впливу препарату, вона є передбачуваною, розвивається протягом короткого часу (від годин до днів з моменту прийому лікарського засобу) і залежить від дози. Ідіосинкратичний лікарський гепатит, як правило, не пов'язаний з дозою препарату, належить до непередбачуваних реакцій, зумовлених індивідуальними особливостями організму пацієнта. Ураження печінки може мати латентний характер або проявлятися через тривалий час після прийому першої дози і прогресувати незалежно від відміни препарату. Саме ідіосинкратичні реакції становлять більшість випадків МУП, що зумовлює їх важливе клінічне значення і складність медичної проблеми.

До препаратів з прямою гепатотоксичною дією належать ацетамінофен, аміодарон, анаболічні стероїди, антиретровірусні засоби, вальпроєва кислота, циклоспорин, гепарини, холестирамін, нікотинова кислота, статини.

Гепатотоксичність ацетамінофену (парацетамолу) є найбільш поширеною причиною гострої печінкової недостатності (ГПН) у США і деяких країнах Європи. За даними офіційної статистики США, на частку пошкодження парацетамолом припадає 50% випадків ГПН. Половина випадків ГПН, як правило, зумовлена прийомом ацетамінофену протягом декількох днів у добових дозах 4-10 г, хоча за результатами багатоцентрового проспективного дослідження, проведеного у США, ГПН може розвинутися й у разі застосування цього препарату в добових дозах від 2 до 4 г [15].

Такі чинники, як прийом супутніх препаратів, голодування, системні захворювання та хронічне зловживання алкоголем, впливають на порогову токсичну дозу, діючи на цитохром P450 (основний фермент, який перетворює ацетамінофен у реактивний метаболіт) або вміст глутатіону (головний фактор детоксикації). Якщо кількість глутатіону в мітохондріях зменшується, токсичний метаболіт ковалентно зв'язується з мітохондріальними білками і викликає збільшення продукції активних форм кисню. Останні призводять до активації протеїнкіназ із подальшим посиленням проникності мембран мітохондрій і вивільненням білків, які пошкоджують ядерну ДНК та при виснаженні АТФ спричиняють некроз гепатоцитів.

Ідіосинкратичну реакцію потенційно може викликати будь-який лікарський засіб, адже вона залежить від генетичних особливостей пацієнта й імунної реактивності організму. Водночас найчастіше зумовлюють персоніфіковану гепатотоксичність алопуринол, аміодарон, амоксицилін/клавуланова кислота, диклофенак, дисульфірам, ізоніазид, кетоконазол, лізиноприл, статини, сульфаніламіди, фенофібрат, контрацептиви, левофлоксацин, фенобарбітал, тамоксифен та ін.

Лікарям загальної практики слід пам'ятати також про потенційну гепатотоксичність фітопрепаратів і харчових добавок. Спостереження останніх десятиліть показали, що рослинні лікарські засоби можуть викликати широкий спектр пошкоджень печінки: від легкого безсимптомного підвищення рівня цитолітичних ферментів до тяжких запально-деструктивних процесів і судинних уражень органа.

Найвищий рівень доказів щодо гепатотоксичності мають препарати самосилу гайового (*Teucrium chamaedrys*), м'яти болотної (*Hedeoma pulegioides*), чистотілу (*Chelidonium*), кава-кава (*Piper methysticum*), клопогону гроновидного (*Actaea racemosa*). Доведеною є гепатотоксичність листя креозотового куща (*Larrea tridentata*), сени (*Cassia angustifolia*), водно-спиртових екстрактів зеленого чаю і Herbalife.

У деяких реакціях ідіосинкратичного МУП беруть участь ті самі патогенетичні механізми, що і в розвитку прямих гепатотоксичних реакцій: утворення активних форм кисню, мітохондрільна дисфункція та змінений гомеостаз жовчних кислот. Унаслідок пошкодження гепатоцитів ідіосинкратичне МУП запускає запальну реакцію, в яку залучена вроджена імунна система. Основна гіпотеза полягає в тому, що неоантигени стимулюють клітини вродженої імунної системи й ініціюють запалення, зв'язуючись із toll-подібними рецепторами та рецепторами макрофагів. Антигени, отримані з пов'язаних із пошкодженням молекулярних структур (DAMP), діють як сигнали для активації вроджених імунних клітин. Білок групи 1 з високою рухливістю (HMGB1) є одним з раніше ідентифікованих DAMP. HMGB1 індукує інфільтрацію нейтрофілів, зв'язується з toll-подібними рецепторами і сприяє виділенню цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини (ФНП), інтерферон-γ й інтерлейкін-1, тим самим активуючи

клітини Купфера і посилюючи ідіосинкратичне МУП. Крім того, вивільнення цитокінів і хемокінів може посилювати адаптивну імунну відповідь за допомогою різних механізмів. У процесі метаболізму лікарського засобу його метаболіт ковалентно зв'язується з печінковим білком або модифікованими білками, які експресуються на поверхні гепатоцитів, та утворює білкові гаптени (по суті, неповний антиген). Гаптен вивільняється після загибелі або пошкодження гепатоцитів і представлений антигенпрезентувальними клітинами з молекулами головного комплексу гістосумісності (HLA) класу II у кластері диференціювання CD4+ Т-клітин. Коли Т-клітини розпізнаються як чужорідні, після зв'язування з Т-клітинними рецепторами CD4+ Т-клітини потім активують кластер диференціювання 8 CD8+ Т-цитотоксичних клітин за допомогою секреції ФНП й інтерферону-γ. Цитотоксичні клітини CD8+ Т опосередковують цитотоксичні реакції й індукують гепатоцелюлярний апоптоз [19].

Факторами ризику розвитку МУП вважаються вік і стать пацієнта, етнічна належність, вживання алкоголю, вагітність, наявність поліморбідності, хронічних захворювань печінки, а також властивості лікарських препаратів і генетичні особливості організму пацієнта. Хоча під час старіння організму уповільнюються процеси метаболізму фармакопрепратів, не отримано переконливих даних про те, що похилий вік є фактором ризику МУП. Більше значення в цьому має наявність в осіб похилого віку поліморбідності та зумовлена нею поліпрагмазія. Проте доведений вплив віку на ризик розвитку МУП, спричиненого специфічними агентами. Зокрема, в осіб старших 50 років у 5 разів частіше розвивається МУП, асоційоване із застосуванням ізоніазиду. Вживання вальпроєвої кислоти є фактором ризику розвитку МУП у молодих пацієнтів. Найвищий ризик розвитку гепатоцелюлярного ушкодження мають діти до 10 років, а у дітей молодших 2 років можлива фульмінантна печінкова недостатність з летальним результатом внаслідок відмінності в метаболізмі лікарських засобів і зниження зв'язування білка з плазмою крові.

Епідеміологічні дані з Іспанії, США та Ісландії не засвідчили гендерних відмінностей у розвитку МУП, хоча у жінок виявлена більша сприйнятливість до тетрациклінів і нітрофуранів. Крім того, у пацієнток з МУП спостерігається вищий ризик прогресування захворювання у ГПН.

Етнічну належність слід вважати фактором ризику розвитку МУП. Внаслідок генетично зумовленого зниження активності цитохрому P450 афроамериканці й латиноамериканці більш чутливі до прийому ізоніазиду. Південно-азіатське походження пацієнтів визнано потенційним фактором ризику ідіосинкратичних МУП, що призводять до фульмінантної печінкової недостатності, яка потребує трансплантації печінки.

Хронічне зловживання алкоголем спричиняє виникнення гепатотоксичних реакцій при нижчих дозах низки препаратів, значно збільшуючи тяжкість таких реакцій при застосуванні парацетамолу, ізоніазиду, нікотинаміду, метотрексату. Інформація про препарати, пов'язані з МУП у вагітних, обмежується в основному антигіпертензивними засобами (метилдопа та гідралазин), тиреостатичними препаратами для блокування синтезу тиреоїдних гормонів при гіперфункції щитоподібної залози (пропілтіоурацил) і протимікробними засобами (зокрема тетрациклін та антиретровірусні препарати).

Вплив супутніх захворювань на розвиток медикаментозно індукованої жирової хвороби печінки був оцінений у контрольованих дослідженнях. Останні дали змогу виявити, що ліки можуть працювати синергічно з іншими факторами ризику, сприяючи розвитку та прогресуванню захворювання печінки. Зокрема, за даними багатоцентрового дослідження за участю більш ніж 5000 жінок, терапія тамоксифеном удвічі підвищувала ризик розвитку жирової хвороби печінки протягом 5 років із захворюваністю 0,4% на рік порівняно з 0,2% у групі плацебо. Ожиріння та надлишкова маса тіла виявилися додатковими факторами ризику розвитку МУП. Доведені тригерна роль метотрексату в розвитку стеатогепатиту та фіброзу і вплив хронічного гепатиту В і С на ризик розвитку МУП при використанні антиретровірусної та протитуберкульозної терапії.

Отже, особливості лікарського препарату, зокрема його ліпофільність, доза, тривалість використання, хімічна структура, а також одночасне застосування декількох препаратів (поліпрагмазія) підвищують імовірність розвитку МУП.

Радою міжнародних організацій медичних наук (Council for International Organizations of Medical Sciences – CIOMS) виділені 3 типи ідіосинкратичних МУП: гепатоцелюлярний, холестатичний і змішаний.

Для **гепатоцелюлярного типу** МУП характерне підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) більше ніж у 2 рази від верхньої межі норми (ВМН), нормальний рівень лужної фосфатази (ЛФ) та коефіцієнт R (співвідношення рівнів АЛТ і ЛФ) ≥5.

Якщо рівень АЛТ перебуває в межах нормальних значень, а рівень ЛФ сягає більше 2 ВМН при індексі R ≤2, діагностують **холестатичний тип** МУП.

Змішаний тип МУП характеризується підвищенням рівнів АЛТ та ЛФ більш ніж у 2 рази та індексом R=2-5.

Крім ідіосинкратичних, з клінічної точки зору виділяють специфічні фенотипи МУП:

- реакція на медикаменти з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром) – індукована лікарськими засобами гіперчутливість із залученням кількох органів і системними проявами, асоційована з прийомом протисудомних препаратів, алопуринолу, міноцикліну, синтетичних противірусних засобів із групи ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази;
- аутоімунний гепатит, індукований медикаментами, – гостре МУП із серологічними та/або гістологічними маркерами ідіопатичного аутоімунного гепатиту, асоційоване з прийомом диклофенаку, галотану, індометацину, інфліксимабу, метилдопи, міноцикліну, нітрофурантоїну та статинів;
- холестатичні ураження печінки (вторинний склерозивний холангіт, дуктопенічний синдром) – наявність гістологічних ознак, характерних для первинного склерозивного холангіту, хронічний холестаз, асоційований із втратою жовчних проток, зумовлені прийомом азатіоприну, андрогенів, амоксициліну/клавуланової кислоти, еритроміцину, естрадіолу, карбамазепіну, аміодарону, 6-меркаптопурину, інфліксимабу;
- гостра жирова дистрофія печінки – клінічний синдром зі швидким розвитком печінкової та органної недостатності, пов'язаний із поширеним мікровезикулярним стеатозом. До препаратів, що викликають цей вид МУП, належать аміодарон, противірусні засоби (диданозин, ставудин, зальцитабін) і вальпроєва кислота;
- стеатоз та стеатогепатит – неалкогольна жирова хвороба печінки, яку можна пов'язати із впливом специфічних препаратів, зокрема, метотрексату, 5-фторурацилу, кортикостероїдів, протизаплідних і протипухлинних засобів;
- вузлова регенеративна гіперплазія – дифузне утворення вузликів у центрі та на периферії гепатоцитів унаслідок прийому цитостатичних і протипухлинних препаратів (азатіоприну, бусульфану, блеоміцину, циклофосфаміду, хлорамбуцилу, цитарабіну, кармустину);
- пухлини печінки – гепатоцелюлярна аденома або карцинома, встановлена за допомогою гістологічного дослідження, комп'ютерної чи магнітно-резонансної томографії. Причиною неопластичних новоутворень печінки стає використання анаболічних андрогенних стероїдів і пероральних контрацептивів.

За ступенем тяжкості МУП класифікують на легкі, середньотяжкі, тяжкі та летальні, або такі, що потребують трансплантації печінки.

МУП **легкого ступеня** характеризується безсимптомним підвищенням рівня АЛТ або ЛФ, а також помірним підвищенням рівня загального білірубіну (не більше 2 ВМН).

Помірний ступінь тяжкості МУП супроводжується підвищенням активності АЛТ або ЛФ, загального білірубіну понад 2 ВМН на фоні таких клінічних симптомів, як слабкість, нудота, блювання, біль у правому верхньому квадранті живота, свербіж, висип на шкірі, жовтяниця, відсутність апетиту, втрата маси тіла.

Про **тяжкий ступінь** МУП разом із підвищеним цитолізом і холестазом свідчать поява коагулопатії (міжнародне нормалізоване співвідношення ≥1,5) або наявність асциту, печінкової енцефалопатії та недостатності інших органів.

Найвищим ступенем тяжкості МУП є смерть або необхідність трансплантації печінки для її запобігання.

Діагностика МУП включає:

- ретельний збір анамнезу: з'ясовують перелік і кількість прийнятих пацієнтом препаратів (фармпрепаратів, БАД, лікарських трав), тривалість їх застосування і дози, можливість їх прийому пацієнтом у минулому, оцінюють інтервал між початком використання лікарського препарату і розвитком ураження печінки;
- оцінювання динаміки клінічних симптомів і виявлених лабораторних синдромів, що характеризують пошкодження печінки, у відповідь на відміну лікарського препарату;
- урахування конкретних факторів ризику МУП (вживання алкоголю, вагітність, хронічні та гострі захворювання, спадковий та алергологічний анамнез);
- виключення інших можливих причин пошкодження печінки (вірусні гепатити, аутоімунний гепатит, механічна жовтяниця, первинний склерозивний холангіт, гранулематоз);
- урахування попередніх даних про гепатотоксичність лікарського засобу;
- ретельне оцінювання стану хворого після повторного (випадкового) прийому препарату;
- морфологічне дослідження біоптату печінки.

Слід відзначити, що біопсія печінки не належить до обов'язкових досліджень у діагностиці МУП. Але можливість її проведення розглядають при тривалому підвищенні рівня печінкових ферментів і ознаках погіршення функції органа, незважаючи на відміну підозрюваного лікарського засобу; при відсутності зниження активності АЛТ на 50% і більше через 30-60 днів (при гепатоцелюлярному пошкодженні) або ЛФ на 50% і більше від пікового рівня через 180 днів (при холестатичному ураженні), незважаючи на відміну підозрюваного лікарського засобу; у випадках, коли планується подальше використання або повторне призначення препарату, який спровокував МУП; для виключення хронічного захворювання печінки або хронічного МУП при персистенції змін лабораторних показників більше 6 місяців.

МУП є діагнозом виключення і потребує проведення повного спектра лабораторних та інструментальних досліджень з метою диференційної діагностики від інших захворювань (табл.).

Найважливішим принципом лікування МУП є негайна відміна препарату, підозрюваного у спричиненні ураження органа. Здебільшого при МУП відбувається спонтанне одужання без необхідності додаткового прийому специфічних препаратів.

На сьогодні не існує універсальних препаратів, рекомендованих для терапії при МУП. У разі розвитку гострого медикаментозного гепатиту, зумовленого прийомом лефлуноміду та тербінафіну, можна використовувати холестирамін у дозі 4 г через кожні 6 год протягом 2 тижнів, щоб прискорити виведення цих лікарських засобів.

Специфічним антидотом проти гепатотоксичності вальпроату є L-карнітин. Сприятливий вплив L-карнітину полягає у регулюванні ним мітохондріального рівня ацетил-KoA, що зумовлює посилення поглинання жирних кислот і бета-окиснення в мітохондріях. Рекомендована доза L-карнітину становить 100 мг/кг маси тіла (але менше 6 г) внутрішньовенно протягом 30 хв з подальшим прийомом по 15 мг/кг через кожні 4 год до клінічного поліпшення.

Єдиним антидотом з доведеною ефективністю при інтоксикації парацетамолом є N-ацетилцистеїн. Рекомендований пероральний прийом N-ацетилцистеїну в дозі 140 мг/кг протягом перших 3 діб із подальшим застосуванням по 70 мг/кг через кожні 4 год протягом 3 діб або внутрішньовенний 21-годинний режим: інфузія

Продовження на стор. 12.

І.Е. Кушнір, к. мед. н., ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Медикаментозне ураження печінки: епідеміологія, клінічні прояви, діагностичні критерії та принципи лікування

Продовження. Початок на стор. 10.

Таблиця. **Основні дослідження, що використовуються для диференційної діагностики МУП [1, 10]**

Основні захворювання для диференційної діагностики	Основні діагностичні методи для диференційної діагностики
Гострі вірусні гепатити (А, В, С, Е, викликані вірусом Епштейна – Барр, цитомегаловірусом, вірусом герпесу)	Імуноферментне дослідження та ПЛР маркерів вірусних гепатитів: анти-НА-IgM, анти-HCV, HCV-РНК, HBsAg, анти-HDV, HBV-ДНК, анти-HEV IgM, анти-HEV-IgG, HEV-РНК; анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG; анти-EBV-IgM, анти-EBV-IgG; анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG; анти-VZV-IgM, анти-VZV-IgG
Аутоімунний гепатит	Визначення рівня загального білка і білкових фракцій, IgG, антинуклеарного фактора, анти-SMA, анти-LKM-1, анти-SLA
Хвороба Коновалова – Вільсона	Визначення рівня сироваткового церулоплазміну, добової екскреції міді, огляд офтальмолога, невропатолога
Синдром Бадда – Кіарі	Кольорова допплерівська сонографія, комп'ютерна (магнітно-резонансна) ангіографія
Первинний біліарний холангіт	Визначення антинуклеарного фактора, антимітохондріальних антитіл
Первинний склерозивний холангіт	Магнітно-резонансна холангіографія
Жовчнокам'яна хвороба	Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, магнітно-резонансна (комп'ютерна) холангіографія, ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія
Неопластичні процеси	Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, магнітно-резонансна (комп'ютерна) томографія і холангіографія

150 мг/кг упродовж 1 год з подальшим введенням препарату в дозі 50 мг/кг протягом 4 год, далі – 100 мг/кг упродовж 16 год.

Кортикостероїди використовують при аутоімуноподібному фенотипі МУП. Найчастіше цей фенотип МУП спричиняють препарати класу інгібіторів ФНП. Рекомендована доза метилпреднізолону становить 20-40 мг на добу з подальшим поступовим зниженням дози після нормалізації біохімічних показників протягом 6 місяців. Аутоімуноподібне МУП після відміни кортикостероїдів не може відновлюватися на відміну від справжнього аутоімунного гепатиту [5].

Адеметіонін (S-аденозил-L-метіонін, SAMe) відіграє важливу роль у ключових біохімічних процесах, зокрема, біосинтезі фосфоліпідів, синтезі глутатіону і таурину, кон'югації жовчних кислот, детоксикації жовчних кислот і ксенобіотиків, синтезі поліамінів, що мають важливе значення у формуванні структури рибосом і процесах регенерації. Такі властивості адеметіоніну, як здатність підвищувати рівень глутатіону в мітохондріях і підтримувати їх функціональну активність, інактивувати систему цитохрому Р450, пригнічувати експресію ФНП, стали підставою його широкого застосування у клінічній практиці, в тому числі при МУП. Важливу роль у цьому аспекті відіграють антифібротичні, антинейротоксичні й антидепресивні властивості адеметіоніну. Ефективність адеметіоніну при МУП, викликаних призначенням протипухлинних препаратів, доведена в низці досліджень. Є дані про ефективність адеметіоніну в лікуванні холестатичних форм МУП, зумовлених застосуванням метотрексату, циклоспорину і кортикостероїдів у хворих із тяжкими формами псоріазу. Рекомендована схема призначення адеметіоніну: 1000 мг на добу внутрішньовенно протягом 2 тижнів, далі – 1000-1500 мг на добу перорально протягом 1 місяця.

При холестатичному та змішаному варіантах МУП доцільне призначення урсодезоксихолевої кислоти, ефективність якої доведена в багатьох клінічних дослідженнях. Рекомендований режим застосування урсодезоксихолевої кислоти – 13-15 мг/кг на добу за 2-3 рази. Можливе тривале багатомісячне використання препарату до регресування явищ холестазу.

Есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ) продемонстрували свою ефективність при експериментальних моделях токсичного гепатиту, індукованого прийомом парацетамолу, тетрацикліну та індометацину, що зумовило доцільність їх призначення при МУП у людей. Лікувальний ефект ЕФЛ полягає в нормалізації структури мембран та органел клітини, зменшенні та зникненні некрозу гепатоцитів, посиленні їх регенерації та зниженні інтенсивності утворення сполучної тканини. Хороший гепатопротекторний ефект отримано при використанні ЕФЛ у складі лікувальних комплексів на тлі дезінтоксикаційної терапії у пацієнтів із токсичним ураженням печінки, викликаним галогеновими вуглеводнями, фосфорорганічними пестицидами, протиепілептичними препаратами, а також у хворих онкогематологічного профілю, які отримували курси поліхіміотерапії з приводу неходжкінської лімфоми, гострого лейкозу та хронічного мієлолейкозу. Рекомендований режим застосування ЕФЛ: внутрішньовенне введення від 500 до 1000 мг протягом 7-10 днів з подальшим переходом на пероральний прийом у дозі 1800 мг/добу. Тривалість терапії визначається вираженістю цитолітичного синдрому і становить від 4 до 12 тижнів.

Глутатіон є природним компонентом клітин усіх тканин організму. Він забезпечує широкий спектр біологічних функцій і має фундаментальне значення для численних біохімічних і метаболічних процесів. Сульфгідрильні групи цистеїну, що входять до складу глутатіону, є потужними антиоксидантними агентами. У зв'язку з цим вони стають основною метою електрофільної атаки хімічних речовин або їх активних метаболітів, що призводить до інактивації потенційно токсичних екзогенних речовин. Таким чином, препарат справляє захисну дію на життєво важливі нуклеофільні ділянки, при атаці на які починається процес пошкодження клітин. Крім того, глутатіон, відновлений у результаті взаємодії з великою кількістю окиснених органічних метаболітів, утворює менш токсичні кон'юговані сполуки, які згодом легше метаболізуються і виводяться в складі меркаптурової кислоти. Глутатіон зв'язує велику кількість ліпофільних сполук, запобігаючи їх вбудовуванню в ліпідний шар мембран і порушенню функцій клітини, покращує стабільність клітинної мембрани, захищає мембрану клітин печінки, підвищує активність ферментів печінки і сприяє детоксикації та відновній активності органа шляхом знищення вільних радикалів. З урахуванням цих властивостей глутатіон призначають у разі реакцій гепатотоксичності, механізмами розвитку яких можуть бути етиловий або медикаментозний гепатотоксикоз. Препарати глутатіону вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово по 1-2 флакони (600-1200 мг) протягом 10-30 днів, далі – приймають перорально по 2-4 капсули (250-1000 мг) на добу впродовж 1-6 місяців. При тяжких токсичних ураженнях печінки дозу глутатіону для внутрішньовенного введення, згідно з даними рандомізованих клінічних досліджень, можна підвищувати до 2400 мг/добу.

БАД на основі лимоннику китайського продемонструвала хороший гепатопротекторний, багатоплановий антиоксидантний ефект, антитоксичну дію. Під впливом цього засобу відновлюються функції гепатоцитів, нормалізується рівень печінкових ферментів. В основі механізму дії похідних лимоннику китайського лежить активація ферментної системи печінки, що відповідає за метаболізм ксенобіотиків, а також антиоксидантної системи. Протекторний ефект цієї добавки був доведений при експериментальному ушкодженні печінки ацетамінофеном, конкаваліном А, галактозаміном. Використання похідних лимоннику китайського обґрунтоване їх впливом на ключові фактори розвитку ушкодження печінки, зокрема, пригніченням продукції ФНП активними нейтрофілами, купферівськими клітинами і макрофагами, інгібуванням впливу вільних радикалів на клітинні структури, запобіганням апоптозу й аутофагії гепатоцитів, що в результаті сприяє відновленню ушкоджень ядра і ДНК гепатоцитів. Режим застосування при МУП – по 25 мг 3 рази на добу протягом 1-3 місяців.

Профілактика МУП має включати ретельний збір анамнезу до призначення медикаментозної терапії, персоналізовану ідентифікацію пов'язаних із нею факторів ризику у конкретних пацієнтів. Важливе значення має уникнення поліпрагмазії з метою виключення міжлікарських взаємодій. У разі призначення потенційно гепатотоксичних препаратів слід проводити моніторинг лабораторних показників цитолізу та холестазу. Для запобігання МУП за можливості слід застосовувати препарати з високим профілем безпеки. У разі призначення препаратів з потенційно високою гепатотоксичністю в окремих випадках доцільно проводити генетичні тести на індивідуальну чутливість, зокрема визначення поліморфізму генів систем біотрансформації.

Література

1. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей) // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2019. – № 29 (1). – С. 101-131.
2. Недашківський С.М. Медикаментозно зумовлені ураження печінки: принципи діагностики, патологічні зміни й підходи до лікування // Медицина невідкладних станів. – 2019. – № 2 (97). – С. 63-70.
3. Ткач С.М. Эпидемиология, патогенез, диагностика и лечение медикаментозно-индуцированных поражений печени // Здоров'я України. – 2018. – № 2. – С. 31-33.
4. Chen M., Susuki A., Thakkar S. et al. The largest reference drug list ranked by the risk for developing drug-induced liver injury in humans // Drug Discov Today. – 2016. – № 21. – P. 648-653.
5. De Abajo F.J., Montero D., Madurga M., Rodriguez L.A.G. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study // Br J Clin Pharmacol. – 2004. – № 58. – P. 71-80.
6. Bessone F., Hernandez N., Lucena M.I., Andrade R.J. Latin DILI Network Spanish DILI Registry. The Latin American DILI registry experience: a successful ongoing collaborative strategic initiative // Int J Mol Sci. – 2016. – № 17. – P. 313.
7. Bjornsson E.S., Bergmann O.M., Bjornsson H.K. et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland // Gastroenterology. – 2013. – № 144. – P. 1419-1425.
8. Bunchorntavakul C., Reddy K.R. Review article: herb-aland dietary supplement hepatotoxicity // Aliment Pharmacol Ther. – 2013. – № 37 (1). – P. 3-17.
9. Chalasani N., Fontana R.J., Bonkovsky H.L. et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States // Gastroenterology. – 2008. – № 135. – P. 1924-1934.
10. Chalasani N.P., Ayashi P.H., Bonkovsky H.L. et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury // Am J Gastroenterol. – 2014. – № 109. – P. 950-966.
11. De Valle M.B., Klinteberg V., Alem N., Olsson R., Bjornsson E. Druginduced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic // Aliment Pharmacol Ther. – 2006. – № 24. – P. 1187-1195.
12. Drug-Induced Liver Injury Network. http://www.dilin.org.
13. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury // Journal of Hepatology. – 2019. – P. 1-40.
14. Garcia Rodriguez L.A., Ruigomez A., Jick H. A review of epidemiologic research on drug-induced acute liver injury using the general practice research data base in the United Kingdom // Pharmacotherapy. – 1997. – № 17. – P. 721-728.
15. Larson A.M., Polson J., Fontana R.J. et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study // Hepatology. – 2005. – № 42. – P. 1364-1372.
16. Sgro C., Clinard F., Ouazir K. et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study // Hepatology. – 2002. – № 36. – P. 451-455.
17. Wai C.-T., Tan B.-H., Chan C.-L. et al. Druginduced liver injury at an Asian center: a prospective study // Liver Int. – 2007. – № 27. – P. 465-474.
18. World Health Organization.Drug safety: adverse drug reactions. WHO Newsletter No. 293 (2014). Available from: [https://www.who.int/mediacentre/ factsheets/ fs293/ru/], last accessed Dec 12, 2018.
19. Ye H., Nelson L., Gomez del Moral M. et al. Dissecting the molecular pathophysiology of drug-induced liver injury // World J Gastroenterol. – 2018. – № 24 (13). – P. 1373-1385.

УРСОСАН®

урсодезоксихолієва кислота

PRO.MED.CS Praha a.s.

Česká jakost

УРСОСАН® – РОЗЧИНЯЄ КАМЕНІ[1]
ЧЕСЬКА ЯКІСТЬ ЗА ОПТИМАЛЬНОЮ ЦІНОЮ

Фармакологічна група: засоби, що застосовуються при біліарній патології

Холелітолітик

Властивості препарату Урсосан®:

- усуває біліарний сладж[3]
- має протизапальну дію[2]
- відновлює функції м'язового апарату ЖМ*[2]
- відновлює товщину стінки ЖМ*[3]
- розчиняє камені[1]

Спосіб застосування та дози: 3 капсули 1 раз на добу увечері перед сном#

1. Інструкція для медичного застосування препарату Урсосан® від 09.08.2015 РП №UA/3636/01/01
2. РМЖ «Медицинское обозрение» №2 от 06.12.2017 Авторы: Казюлин А.Н. , Гончаренко А.Ю. , Калягин И.Е. Применение урсодезоксихолевой кислоты в профилактике и лечении желчнокаменной болезни в практике врачей «первого контакта»
3. Сибирский медицинский журнал, №8,2010 «НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО НЕКАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА» Я.Л. Тюрюмин , Н.М. Козлова

для пацієнта вагою 61-80 кг
* ЖМ - жовчний міхур

Представництво «ПРО.МЕД.ЦС. Прага а.с.» в Україні. Поштова адреса: вул. Межигірська буд. 7/16, м. Київ, 04071, Україна тел.: +38044 364 57 59 факс.: +38044 364 57 39
office@promedcs.ua / www.promedcs.ua

Інформація про лікарський засіб для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначенних для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.