



# Медикаментозні ураження печінки: аспекти доказовості та реалії медичної практики

**3-4 квітня відбувся I міжнародний конгрес «Від народження до зрілості: міждисциплінарний підхід у збереженні здоров'я людини». У зв'язку з протиепідемічними заходами Всеукраїнська асоціація безперервної медичної освіти лікарів та фармацевтів прийняла рішення провести захід у режимі онлайн-трансляції.**



Заслужений діяч науки і техніки України, проректор із науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава), доктор медичних наук, професор Ігор Миколайович Скрипник представив доповідь щодо проблеми медикаментозно-індукованих уражень печінки (МІУП) у клінічній практиці. Пропонуємо читачам огляд виступу професора I.M. Скрипника у форматі «запитання – відповідь».

## ? Наскільки поширені МІУП?

Печінка та гепатобіліарна система загалом є основною мішенню органотоксичності медикаментів. Хоча це питання надзвичайно актуальне, поширеність МІУП значно недооцінюється. Відповідно до даних популяційних досліджень, у Франції МІУП було зафіксовано в 0,139% учасників, в Італії – в 0,041%, в Іспанії – в 0,03%, у Швеції – в 0,023%, у США – в 0,1-1,5%.

## ? Які види МІУП розрізняють?

МІУП традиційно поділяють на гепатоцелюлярні (спроводжуються переважно підвищенням рівня аланінамінотрансферази – АЛТ, АЛТ/ЛФ >5), холестатичні (характеризуються зростанням умісту лужної фосфатази (ЛФ), АЛТ/ЛФ <2 і підвищенням загального білірубину) та змішані (з підвищенням концентрацій АЛТ і ЛФ, АЛТ/ЛФ 2-5). Етіологічними факторами гепатоцелюлярних МІУП можуть бути нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), омепразол, пароксетин, флуоксетин, парацетамол, аміодарон, баклофен, ізоніазид, кетоконазол, лізиноприл, лозартан, тетрациклін, статини тощо. Холестатичний тип ураження властивий амоксициліну/клавуланату, анаболічним стероїдам, хлорпромазину, клопідогрелю, пероральним контрацептивам, еритроміцину, ірбесартану, трициклічним антидепресантам. Своєю чергою, МІУП змішаного типу можуть бути зумовлені такими лікарськими засобами, як амітриптилін, азатіоприн, каптоприл, карбамазепін, еналаприл, нітрофурантоїн, фенобарбітал, верапаміл, триметоприм/сульфаметоксазол.

## ? Які препарати найчастіше призводять до розвитку МІУП?

За даними J. Drenth (2018), 35,5% усіх МІУП спричиняють НПЗП, 23,4% – антибіотики, 10,9% – імуносупресанти, по 7,6% – антитромбоцитарні препарати та медикаменти, що застосовуються в психіатрії. Біологічна терапія рідко зумовлює МІУП. J.M. Nunes і співавт. (2009) подають схожу статистику, вказуючи, крім того, що МІУП можуть провокувати навіть засоби рослинного походження (в 5,8% випадках). У дослідженні цих авторів (n=86) основними клінічними симптомами МІУП виступали жовтяниця (60,5%) і нудота (26,1%).

## ? Чи можуть бути небезпечними засоби, зареєстровані як харчові добавки?

Безумовно. При цьому 29-50% дієтичних добавок застосовуються без узгодження з лікарями, тобто без урахування клінічного стану пацієнта та його фонових хвороб. У межах 63-68% МІУП на тлі використання дієтичних добавок і засобів рослинного походження зумовлені мультиінгредієнтністю цих продуктів. Дослідження DILIN показало, що у 2004-2014 роках спостерігалось суттєве зростання кількості випадків печінкової недостатності внаслідок прийому анаболічних стероїдів і різного роду харчових добавок, хоча подібні засоби вживають переважно здорові люди.

## ? Чим пояснюється виникнення МІУП у певної частки людей?

Встановлено, що медикаментозна гепатотоксичність має генетичну основу. Так, С. Stephens і співавт. (2010) вивчали МІУП, спричинені амоксициліном/клавуланатом у популяції іспанців. Було виявлено, що певні алелі пов'язані з гепатоцелюлярним типом МІУП, натомість інші – з холестатичним і змішаним типами.

## ? Як пов'язані МІУП і вірусний гепатит С?

Ця інфекція індукує цитоліз і збільшує чутливість печінки до певних препаратів. Окрім того, ядерний протеїн вірусу гепатиту С знижує внутрішньоклітинний запас глутатіону – однієї з головних антиоксидантних і детоксикаційних сполук організму.

## ? Якою має бути лікарська тактика за підозри на МІУП?

Передусім слід з'ясувати анамнез прийому медикаментів за останні 180 днів, оцінити тип МІУП і виключити інші причини ураження печінки (автоімунний гепатит, вірусні гепатити, цитомегаловірусна інфекція та хвороби, спричинені вірусом Епштейн-Барр). Необхідно також визначити тяжкість ушкодження за рівнем лейкоцитів, тромбоцитів, білірубину, АЛТ, аспартатамінотрансферази (АСТ), ЛФ, γ-глутамілтранспептидази (ГГТ), показників коагулограми. За шкалою DILIN тяжкість МІУП класифікують як легку, помірну, помірно-тяжку, тяжку та фатальну. Ураження легкої тяжкості характеризуються підвищенням рівнів АЛТ, АСТ або ЛФ, умістом загального білірубину <3 мг/дл і значенням міжнародного нормалізованого відношення (МНО) <1,5; потреба в госпіталізації відсутня. При помірних ураженнях загальний білірубін перевищує 3 мг/дл, а МНО становить >1,5. Помірно-тяжкому МІУП властиві дворазове перевищення нормальних значень білірубину та потреба в госпіталізації. За умови тяжкого МІУП печінкові ферменти щонайменше в'ятеро перевищують норму, загальний білірубін – більш ніж удвічі; спостерігаються такі симптоми, як асцит, кровотеча з варикозно розширених вен, недостатність інших органів і систем. До фатальних уражень належать МІУП, які завершуються смертю від печінкової недостатності чи трансплантацією печінки.

## ? Які обстеження включає базовий діагностичний алгоритм у таких випадках?

Потрібно провести загальноклінічний і біохімічний аналізи крові, коагулографію, серологічні тести, визначення вірусних маркерів, ультразвукове дослідження печінки. Для ідентифікації потенційних причин гепатотоксичності можна скористатися збіркою матеріалів LiverTox на сайті PubMed. Інтернет-сторінка LiverTox – відкритий ресурс, який містить сучасну об'єктивну комплексну інформацію про МІУП, зумовлені лікарськими препаратами, рослинними та дієтичними добавками.

## ? Чи розроблено рекомендації з питань ведення МІУП?

Відповідні рекомендації Європейської асоціації з вивчення печінки оприлюднено 2019 року. У цьому документі, серед іншого, зазначається, що жіноча стать є фактором ризику ураження печінки, пов'язаного з певними препаратами, та печінкової недостатності. Хронічні гепатити В та С також можуть виступати чинниками ризику виникнення МІУП. Окрім того, рекомендації підтверджують, що трав'яні та дієтичні біологічно активні добавки здатні бути причинними факторами ушкодження печінки. Щодо імунотерапії раку, то імунні інгібітори контрольної точки можуть індукувати пов'язану з імунітетом гепатотоксичність у значної частки пацієнтів, причому інгібітори CTLA-4 (іпілімумаб) більш гепатотоксичні, ніж агенти PD-L1 (ніволумаб).

## ? Чи дають наявні рекомендації та консенсуси поради стосовно лікування МІУП?

Згідно з клінічними рекомендаціями Китайського гепатологічного товариства (2017), при холестатичному типі МІУП існують докази ефективності S-аденозилметіоніну й урсодезоксихолевої кислоти. У пацієнтів із гострою печінковою недостатністю, енцефалопатією, тяжкими порушеннями коагуляції та декомпенованим цирозом може розглядатися трансплантація печінки.

## ? У чому полягає механізм дії S-аденозилметіоніну?

У ході розвитку МІУП реактивні метаболіти та вільні радикали спричиняють перекисне окиснення ліпідів, яке, своєю чергою, призводить до загибелі гепатоцитів і зростання рівнів АЛТ й АСТ. Адеметіонін виступає ендогенним донором метильної групи в реакціях трансметилування, опосередковано сприяючи синтезу фосфоліпідів клітинної мембрани. Крім того, адеметіонін є джерелом цистеїну, необхідного для синтезу глутатіону.

## ? Якою є доказова база S-аденозилметіоніну при медикаментозній гепатотоксичності?

Аденозилметіонін є відмінно вивченим медикаментом. У дослідженні S. Nei та співавт. (2002) узяли участь 72 пацієнти з псоріазом. Половині учасників призначався циклоспорин, іншій половині – циклоспорин у сполученні з адеметіоніном (400 мг/добу); тривалість курсу лікування становила 3 міс. У групі з додаванням адеметіоніну показники АЛТ й АСТ утримувалися в нормі, натомість у 41,7% учасників групи циклоспорину без профілактичної гепатопротекції було зафіксовано підвищення рівня печінкових ферментів.

Ще одне переконливе дослідження було проведено D. Santini та співавт. (2003), у ньому взяли участь 50 онкохворих осіб з уперше виявленою гепатотоксичністю поліхіміотерапії. Критеріями включення в дослідження служили підвищення концентрацій АЛТ, АСТ і лактатдегідрогенази у 2,5-4 рази. Пацієнтам було призначено адеметіонін (400 мг 2 р/добу), і вже через 2 тиж лікування було зафіксовано зниження рівня печінкових ферментів. Частота відповіді на адеметіонін становила 70-75% і не залежала від наявності метастазів у печінці.

В. Vincenzi та співавт. (2011) довели гепатопротекторну ефективність адеметіоніну в пацієнтів із колоректальним раком, які підлягали хіміотерапії (схема FOLFOX). Так, включення засобу до схеми комплексного лікування зменшувало потребу у відтермінуванні наступного курсу хіміотерапії (до 4% проти 11%; p<0,0001) та в зменшенні дози хіміотерапевтичних препаратів (у 3% проти 18%; p=0,031). Це надзвичайно важливо, оскільки зменшення дози знижує ймовірність досягнення ремісії. Додавання адеметіоніну до лікування забезпечило проходження всіх необхідних курсів FOLFOX у 100% пацієнтів, які отримували цей препарат.

## ? Можете навести приклад застосування препарату Гептрал® із власної практики?

Наш авторський колектив досліджував роль препарату Гептрал® у профілактиці МІУП у пацієнтів із гострою лейкемією в динаміці поліхіміотерапії. Встановлено, що захисний ефект лікарського засобу Гептрал® ґрунтується на поліпшенні пластичності мембран гепатоцитів й активації антиоксидантних систем. Із метою гепатопротекції при хіміотерапії (внутрішньопечінковий холестаз (ВПХ) у дорослих) Гептрал® може бути рекомендований за наявності показань у режимі степ-терапії: 500-1000 мг/добу внутрішньовенно краплинно чи внутрішньом'язово до 14 днів, далі – 1000-1500 мг/добу ≥2 міс. Це дослідження було представлено на конгресі Європейської асоціації з вивчення печінки у 2017 році.

Ще одне авторське дослідження показало, що Гептрал® ефективно запобігає розвитку ураження печінки в пацієнтів із гострою лейкемією та надлишковою вагою. Відомо, що ожиріння та наявність неалкогольного стеатогепатиту з ВПХ значно підвищують частоту й вираженість гепатотоксичних реакцій при хіміотерапії. Призначення препарату Гептрал® покращувало показники функціонального стану печінки та запобігало розвитку МІУП в учасників дослідження. Варто зауважити, що, за даними проспективного дослідження (n=293), зниження маси тіла сприяє регресу неалкогольного стеатогепатиту та фіброзу печінки.

## ? Які ефекти чинить Гептрал® при ВПХ, опосередкованому МІУП?

Як уже було сказано, Гептрал® підвищує рівень глутатіону та знижує рівень дезоксихолевої кислоти в плазмі крові, а також сприяє покращенню функціонального стану мембран гепатоцитів за рахунок покращення синтезу фосфоліпідів, регулює їх ріст і виживаність. Нещодавно було проведено велике проспективне обсерваційне дослідження (n=525), присвячене застосуванню S-аденозилметіоніну при ВПХ унаслідок неалкогольних захворювань печінки. Автори встановили, що вже через 6 тиж терапії препаратом Гептрал® відзначається зменшення вираженості клінічних і лабораторних ознак ВПХ.

## ? На які клінічні ознаки патології печінки передусім впливає Гептрал®?

При дифузних ураженнях печінки має місце дефіцит адеметіоніну, котрий супроводжується зменшенням активності трансметилування. Останнє, своєю чергою, внаслідок нестачі нейромедіаторів призводить до розвитку когнітивних розладів і втоми. Включаючись у реакції трансметилування як донор метильної групи, Гептрал® протидіє виникненню характерного для уражень печінки відчуття патологічної втоми.

## ? Яким є прогноз при гепатоцелюлярному типі МІУП?

Прогноз варіює залежно від лікарського препарату та виду ураження. При безжовтяничному МІУП прогноз сприятливий за умови відміни причинного препарату, при жовтяничному – перебіг тяжчий, смертність у цьому разі оцінюється в межах 10%.

## ? Які методи запобігання МІУП наразі відомі?

Існує низка системних заходів, здатних запобігати виникненню МІУП. Серед них – ідентифікація гепатотоксичності в перед-реєстраційних дослідженнях нових лікарських речовин і клінічній практиці; контроль небажаних реакцій із боку печінки в конкретних хворих (визначення АЛТ, АСТ, ЛФ і ГГТ 1 р/міс упродовж перших 6 міс лікування; своєчасна відміна препарату при порушенні печінкових проб); одночасне призначення гепатопротекторів у разі прийому ізоніазиду, антиретровірусних і протипухлинних засобів. Найефективнішим способом контролю застосування гепатотоксичних лікарських препаратів є запобігання їх схваленню для виходу на фармацевтичний ринок.

Підготувала Лариса Стрільчук



# Гептрал®

500 мг Адеметионин/Адеметионін

Швидкий результат при лікуванні захворювань печінки<sup>2,3</sup>

## Швидкість у дії – відчуття бадьорості

Гептрал® швидко нормалізує рівень печінкових ферментів, знижує симптоми втоми, уповільнює прогресування хронічного гепатиту\*,<sup>1-4</sup>

### КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ ГЕПТРАЛ®

**Рестраційні посвідчення МОЗ України.** Гептрал 500 мг таблетки: № UA/6993/01/02 дійсне до 18.05.2021; Гептрал 500 мг ін'єкції: UA/6993/02/02 дійсне до 21.06.2021. **Склад.** 1 таблетка або 1 флакон з ліофілізованим порошком містить 949 мг адеметионіну 1,4-бутандисульфону, що відповідає 500 мг катіону адеметионіну. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаза у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаза у вагітних. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або спричиняють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистеїнемію (наприклад недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B12). **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів з прециротичною або циротичною стадією гіперамоніємії, які застосовують таблетки адеметионіну. Оскільки недостатність вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити зменшення концентрації адеметионіну, пацієнтам з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або спосіб харчування, такий як вегетаріанство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B12 та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметионіну. Адеметионін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметионіном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі підвищеного ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час лікування адеметионіном з метою контролю ефективності лікування симптомів депресії. Вплив на імунологічний аналіз гомоцистеїну. Адеметионін впливає на імунологічний аналіз гомоцистеїну, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметионін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати імунологічні методи визначення рівня гомоцистеїну у плазмі крові. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинатись з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток, або одразу з застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийоми. **Початкова терапія.**

**Перорально (внутрішньо):** рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. **Внутрішньовенно або внутрішньом'язово:** рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу впродовж двох тижнів. Звичайна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг (для парентерального введення застосовувати препарат Гептрал® у формі порошку ліофілізованого для розчину для ін'єкцій у комплекті з розчинником). **Підтримуюча терапія.** Застосовувати внутрішньо 800-1600 мг/добу. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Для кращого всмоктування активної речовини та для повного терапевтичного ефекту таблетки слід застосовувати між прийомами їжі. Таблетку препарату Гептрал® слід виймати з блистера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім від білого до жовтуватого (через порушення цілісності алюмінієвої обгортки), рекомендовано утриматися від їх застосування. Для внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування ліофілізований порошок розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідну дозу адеметионіну потрібно далі розвести у 250 мл фізіологічного розчину або 5% розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно упродовж 1-2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути. Адеметионін не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтуватого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утриматися від його застосування. Пацієнти літнього віку. Лікування таких пацієнтів рекомендується розпочинати з найменшої рекомендованої дози. Побічні реакції. Найчастіше під час лікування адеметионіном повідомлялося про біль у животі, діарею та нудоту, астенію, головний біль, тривожність безсоння та свербіж шкіри. Інші побічні реакції див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** В ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметионіном у III триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметионін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших двох триместрах вагітності. У період годування груддю адеметионін застосовують тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Діти.** Безпека та ефективність

застосування адеметионіну дітям не встановлені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 06.02.2020 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг від 17.02.2020.

Для публікації в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних і фармацевтичних працівників, медичних установ.

\* у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки з ВПХ; \* ВПХ – внутрішньопечінковий холестаза.

**Література:** 1. Інструкція із застосування лікарського засобу Гептрал®. 2. Fiorelli et al. S-adenosylmethionine in the treatment of Intrahepatic Cholestasis of Chronic Liver Disease: A Field Trial. Curr. Therap. Res. 1999; 60(6): 335-348. 3. Frezza M et al. Oral S-adenosyl-methionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. J. Gastroenterol. 1990; 99: 211-215. 4. Kharchenko NV. Ademetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis in routine clinical practice in Ukraine: a prospective, post-marketing observational study (PMOS). Contemporary Gastroenterology. 2013; 73: 60-68.

