

Лекарственные поражения печени — «темная сторона» медикаментозной терапии

За последние десятилетия распространенность лекарственных поражений печени (ЛПП) многократно возросла, стойкая тенденция к дальнейшему росту сохраняется и в настоящий момент. Поскольку ЛПП является диагнозом исключения и часто воспринимается лечащим врачом как побочный эффект, то лечение либо отсутствует, либо назначается с большим опозданием.

Отличить симптомы основного заболевания от побочных эффектов терапии порой бывает действительно непросто, и во многих случаях ЛПП диагностируются поздно или вообще рассматриваются вне связи с приемом медикаментов. Однако, согласно имеющимся в литературе сведениям, ЛПП встречаются в общей медицинской практике с частотой как минимум 1 случай на 1 тыс. пролеченных пациентов, составляя 10% всех побочных реакций медикаментозной терапии. В структуре нежелательных явлений, связанных с приемом препаратов, частота лекарственных гепатитов варьирует в пределах от 1 до 28%. Истинная распространенность ЛПП представляется еще более высокой. Примерно у 2% больных, госпитализированных по поводу желтухи, ее причиной оказываются лекарства. В США в 25% случаев фульминантная печеночная недостаточность обусловлена применением медикаментов (Полунина Т.Е., Маев И.В., 2011; Еремина Е.Ю., 2012). При обследовании больных с хроническим гепатитом неясной этиологии в 10% случаев изменение лабораторных показателей можно связать с приемом лекарств. Среди больных старше 50 лет этот показатель достигает 40% (Хомерики С.Г., Хомерики Н.М., 2012).

Достаточно высокие показатели распространенности ЛПП во многом связаны со свободным доступом населения к безрецептурным лекарственным средствам. С одной стороны, продвижение многих безрецептурных препаратов подкреплено достаточно агрессивной рекламой, с другой — большинство конечных потребителей (и, к сожалению, некоторые врачи) уверены в безопасности средств, отпускаемых без рецепта (например, фитопрепаратов), и не располагают информацией о возможных побочных эффектах. Между тем, в 2014 году в *The American Journal of Gastroenterology* были опубликованы клинические рекомендации по ведению пациентов с ЛПП (Chalasanani N.P., Hayashi P.H. et al., 2014). В данных рекомендациях подчеркивается, что противомикробные средства, фитопрепараты и биологически активные пищевые добавки (БАД) занимают лидирующие позиции среди причин ЛПП в западных странах. Антибиотики как основной класс лекарственных средств, приводящих к ЛПП, отмечены и другими авторами (Devarbhabi H., 2012). Наибольшее значение в развитии ЛПП вследствие приема антибактериальных препаратов имеют аминопенициллины (табл.).

Поскольку ЛПП — это диагноз исключения, важно тщательное изучение анамнеза. В этой связи врачу необходимо помнить, что любое лекарственное средство, растительный препарат или БАД могут привести к развитию ЛПП (Еремина Е.Ю., 2012). Помимо антибиотиков, растительных препаратов и БАД, ЛПП наиболее часто обуславливают гормональные контрацептивы, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антигистаминные, пероральные сахароснижающие, системные противогрибковые и противотуберкулезные средства. Некоторые препараты не вызывают клиническую картину острого лекарственного гепатита или холестаза, а приводят к прогрессирующему

в течение месяцев и лет повреждению печени. К таким препаратам относятся метотрексат, азатиоприн, оральные контрацептивы, тамоксифен (Devarbhabi H., 2012).

Факторы риска ЛПП чрезвычайно многообразны и условно разделены на внешние и внутренние. К внешним относятся употребление алкоголя, одновременный прием нескольких медикаментов, аллергические реакции на лекарственное средство в анамнезе. Отдельное значение имеют доза, длительность и способ введения препарата, особенности его фармакокинетики и иммуногенность. К внутренним факторам риска можно причислить женский пол, генетическую предрасположенность (различия в активности ферментов, метаболизирующих лекарства), возраст старше 40 лет, беременность, ожирение, кахексию, сопутствующие хронические заболевания печени, почек, сердца. Одну из ключевых ролей в возникновении ЛПП играет полипрагмазия. Так, при одновременном приеме 6 препаратов вероятность ЛПП достигает 80%, а нерациональные сочетания лекарственных средств являются причиной 35% ЛПП.

Имеется определенная специфика развития ЛПП у различных категорий пациентов. У детей ЛПП развиваются редко. У женщин в постменопаузе печень особенно чувствительна к НПВП, у молодых пациентов — к парацетамолу и ацетилсалициловой кислоте, у пожилых — к противотуберкулезным препаратам, нитрофуранам и другим антибиотикам. Пациенты, имеющие хронические заболевания печени (неалкогольный стеатоз, вирусный гепатит и т. д.), более подвержены гепатотоксическому воздействию лекарственных средств и их метаболитов. Группу риска также составляют беременные, особенно с различными формами гестозов, жировым гепатозом, внутрипеченочным холестазом, принимавшие ранее пероральные контрацептивы, перенесшие процедуру экстракорпорального оплодотворения. В литературе имеются данные о том, что потенциально фатальное осложнение, наблюдаемое у данного контингента, — острая жировая печень беременных, — в 21% случаев ассоциируется с приемом лекарств (Еремина Е.Ю., 2012).

Холестаз — одно из самых частых проявлений ЛПП. В отличие от лекарственных гепатитов холестатический вариант ЛПП характеризуется меньшей летальностью и является более доброкачественным. Однако именно холестатические варианты ЛПП чаще приобретают затяжное и хроническое течение (Devarbhabi H., 2012). В ряде случаев к нарушению оттока желчи присоединяется поражение желчных протоков по типу острого или хронического холангита. Различают канальцевый, паренхиматозно-канальцевый и внутрипротоковый холестаз. ЛПП по типу канальцевого холестаза часто связано с приемом гормональных препаратов, имеющих в своем составе циклопентанпергидрофенантеновое кольцо (андрогенов и эстрогенов), а также циклоспорина А. Клинически у таких пациентов наблюдаются кожный зуд при незначительном уровне билирубинемии и транзиторное увеличение трансаминаз. Повышение щелочной фосфатазы регистрируется не всегда, часто ее концентрация остается в пределах нормы. Для внутрипротокового холестаза характерно заполнение протоков и канальцев сгустками концентрированной желчи без воспалительной реакции в окружающих тканях. Данный тип ЛПП встречается довольно редко.

Паренхиматозно-канальцевый холестаз — наиболее частый вариант холестатического синдрома у пациентов с ЛПП, которому наряду с нарушением оттока желчи присуще значительное повреждение гепатоцитов, что связывают с иммунным поражением клеток печени. При этом варианте холестатического синдрома клинические проявления холестаза могут сохраняться в течение нескольких месяцев и даже лет, несмотря на отмену причинного препарата. Паренхиматозно-канальцевый холестаз чаще всего вызывают хлорпромазин, сульфаниламиды, полусинтетические и синтетические пенициллины (оксациллин, ампициллин, амоксициллин, карбенициллин, метициллин, флуоксациллин), макролиды (эритромицин, олеандомицин), блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов (циметидин, ранитидин), некоторые пероральные сахароснижающие препараты (гликлазид, глибенкламид) (Хомерики С.Г., Хомерики Н.М., 2012).

Перечисленные выше медикаменты широко используются в клинической практике у пациентов всех возрастов и категорий. Это означает, что врач любой специальности потенциально может столкнуться с ЛПП на фоне

стандартной, адекватно назначенной терапии. Пациенты с установленным ЛПП должны проходить клиническое и биохимическое обследование до полного разрешения процесса. К сожалению, примерно у 15-20% пациентов острое ЛПП приобретает хроническое течение, поэтому отмены препарата, вызвавшего данное состояние, недостаточно; требуется профильное лечение.

Как показывают клинические наблюдения, лечение тяжелых ЛПП кортикостероидами (в режиме пульс-терапии или последовательного снижения дозы) и урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) является безопасным методом и приводит к более быстрому снижению уровней билирубина и трансаминаз, чем отсутствие соответствующей терапии (Wree A. et al., 2011). УДХК (наряду с аллопуринолом и мелатонином) обладает терапевтическим потенциалом в защите от циклоспорининдуцированного повреждения печени (Akbulut S. et al., 2015). УДХК также зарекомендовала себя как эффективный гепатопротектор при ЛПП, вызванном амоксициллином/клавуланатом (El-Sherbiny G.A. et al., 2009). Эти данные позволяют рекомендовать УДХК в качестве препарата выбора при ЛПП, сопровождающихся холестазом.

Урсохол — современный препарат УДХК отечественного производства, который обладает широким спектром терапевтических эффектов, в том числе холеретическим, литолитическим, гипохолестеринемическим, цитопротекторным, антиапоптотическим, антифибротическим, антиоксидантным, иммуномодулирующим. Молекула УДХК способна встраиваться в фосфолипидный слой клеточной мембраны, делая ее более устойчивой по отношению к повреждающим факторам. **Урсохол** снижает всасывание холестерина в кишечнике, его синтез в печени и экскрецию в желчь, уменьшает литогенность и улучшает реологические свойства желчи.

Антихолестатические свойства **Урсохола** реализуются путем снижения концентрации токсичных для печеночной клетки желчных кислот через активацию Ca²⁺-зависимой протеинкиназы и стимуляции экзоцитоза в гепатоцитах. Кроме того, **Урсохол** как холеретик индуцирует выделение желчи, богатой бикарбонатами, что приводит к увеличению пассажа желчи и более активному выведению токсичных желчных кислот через кишечник. Литолитическую активность **Урсохол** демонстрирует путем формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, что предупреждает образование и стимулирует растворение холестериновых камней. Снижение всасывания холестерина в кишечнике и уменьшение его синтеза в печени объясняют гипохолестеринемическое действие препарата. Иммуномодулирующий эффект **Урсохола** обусловлен уменьшением экспрессии антигенов гистосовместимости HLA-1 на гепатоците и HLA-2 на холангиоците, нормализацией активности естественных киллеров, снижением продукции сенсibilизированных к печеночной ткани цитотоксичных Т-лимфоцитов и уменьшением повреждения печеночной паренхимы иммуноглобулинами. Антифибротическое влияние выражается в снижении апоптоз-индуцированной активации звездчатых клеток печени, ответственных за фиброгенез, уменьшении уровня маркеров фиброгенеза, стабилизации цитохрома P450 и щелочной фосфатазы, подавлении коллагенообразования. УДХК достоверно замедляет прогрессирование фиброза у пациентов с первичным билиарным циррозом и снижает риск развития варикозного расширения вен пищевода. Благодаря блокаде высвобождения свободных радикалов и торможению процессов перекисного окисления липидов **Урсохол** оказывает антиоксидантный эффект.

Описанные эффекты позволяют рекомендовать **Урсохол** к применению в лечении пациентов с медикаментозным повреждением печени и синдромом холестаза, поскольку молекула УДХК эффективно воздействует на все патогенетические звенья ЛПП.

Таким образом, ЛПП — серьезная проблема современной медицины, которая выходит за рамки гепатологии. К ЛПП может приводить прием антибактериальных средств, гормональных контрацептивов, сахароснижающих, антигистаминных медикаментов, а также растительных препаратов и БАД. Синдром холестаза — одно из наиболее частых клинических проявлений ЛПП. Учитывая иммуно-воспалительный патогенез холестаза при ЛПП, можно утверждать, что УДХК является оптимальной молекулой для лечения ЛПП. **Урсохол** — современный украинский препарат УДХК, обладающий гепатопротекторным, холеретическим, иммуномодулирующим, антиапоптотическим и антифибротическим эффектами, необходимыми для терапии ЛПП.

Подготовила **Мария Марчук**



Таблица. Наиболее распространенные или хорошо описанные лекарственные средства и типы повреждения печени (ACG, 2014)

Antibiotics	Латентность течения	Характерные повреждения печени
Амоксициллин/клавуланат	От 3 до 90 дней	Холестатическое, но может быть гепатоцеллюлярное повреждение. ЛПП часто обнаруживается после прекращения приема препарата
Изониазид	От 30 и более 90 дней	Острое гепатоцеллюлярное повреждение, сходное с острым вирусным гепатитом
Триметоприм/сульфаметоксазол	От 3 до 90 дней	Холестаз, но может быть гепатоцеллюлярное повреждение, часто с иммуноаллергическими свойствами (например, лихорадка, сыпь, эозинофилия)
Фторхинолоны	От 3 до 30 дней	Переменные: гепатоцеллюлярное, холестатическое или смешанное повреждение в отношении близких пропорциях
Макролиды	От 3 до 30 дней	Гепатоцеллюлярное, но может быть и холестатическое

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

URSODEOXYCHOLIC ACID

УРСОХОЛ®

50/100
КАПСУЛ



ВІТЧИЗНЯНА ФАРМАЦЕВТИЧНА
КОМПАНІЯ РОКУ*

* За результатами конкурсу споживачів
«Вибір року» в Україні 2016, 2017
www.choice-of-the-year.com.ua

ВІЛЬНИЙ РУХ ЖОВЧІ!

**ЗНИЖУЄ НАСИЧЕНІСТЬ
ЖОВЧІ ХОЛЕСТЕРИНОМ¹**

**ПОКРАЩУЄ СЕКРЕТОРНУ
ЗДАТНІСТЬ ГЕПАТОЦИТІВ¹**

**ЕФЕКТИВНИЙ ПРИ
ЗАХВОРЮВАННЯХ
ПЕЧІНКИ ТА ХОЛЕСТАЗИ¹**

ЯКІСТЬ
ПІДТВЕРДЖЕНО
СЕРТИФІКАТОМ
GMP



УРСОХОЛ®. Склад: діюча речовина: ursodeoxycholic acid; 1 капсула містить урсодеооксихолієвої кислоти 250 мг. **Лікарська форма.** Капсули. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при біліарній патології. Код АТС А05А А02. Засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини. Код АТС А05В. **Показання:** Розчинення рентгеннегативних холестеринових жовчних каменів розміром не більше 15 мм у діаметрі у хворих із функціонуючим жовчним міхуром, незважаючи на присутність у ньому жовчного(их) каменя(нів). Лікування гастриту з рефлексом жовчі. Симптоматичне лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ) за умови відсутності декомпенсованого цирозу печінки. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Гостре запалення жовчного міхура. Гостре запалення або непрохідність жовчних проток. Застосування хворим із жовчним міхуром, що не візуалізується рентгенологічними методами, з кальцифікованими каменями жовчного міхура, з порушенням скоротливості жовчного міхура, з частими жовчними коліками. Цироз печінки у стадії декомпенсації.

Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Незначну кількість урсодеооксихолієвої кислоти знайдено у жовчі людини. Після перорального застосування урсодеооксихолієва кислота знижує насиченість жовчі холестерином, пригнічуючи його поглинання у кишечнику і знижуючи секрецію холестерину в жовч. Можливо, завдяки дисперсії холестерину та утворенню рідких кристалів відбувається поступове розчинення жовчних каменів. Згідно з сучасними даними вважають, що ефект урсодеооксихолієвої кислоти при захворюваннях печінки та холестази обумовлений відносною заміною ліпофільних, подібних до детергентів токсичних жовчних кислот гідрофільною цитопротекторною нетоксичною урсодеооксихолієвою кислотою, покращенням секреторної здатності гепатоцитів та імунорегуляторними процесами. **Побічні реакції:** пастоподібні випороження або діарея, при лікуванні первинного біліарного цирозу – можливий абдомінальний біль з локалізацією у правому підребер'ї, кальцифікація жовчних каменів, при терапії розвинених стадій первинного біліарного цирозу – декомпенсація печінкового цирозу, яка частково регресувала після припинення лікування, реакції гіперчутливості, у тому числі: висипання, свербіж, кропив'янка. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/9018/01/01 від 13.09.2013. Інформація приведена в скороченні. Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату.

Джерело інформації: ¹Інструкція для медичного застосування препарату УРСОХОЛ®

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАВАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ РОЗПОВСЮДЖУЄТЬСЯ ВИКЛЮЧНО НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13, www.darnitsa.ua