

Н.В. ТОПЧИЙ^{1,2,3}, к.м.н., А.С. ТОПОРКОВ^{2,3,4}, к.м.н., Н.Н. КУЗЕНКОВА^{1,4}, к.м.н.¹ Российский университет дружбы народов, Москва² Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) РФ³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова⁴ Городская поликлиника №68 Департамента здравоохранения г. Москвы

ПРИМЕНЕНИЕ АДЕМЕТИОНИНА

В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

Лекарственно-индуцированные и алкогольные поражения занимают видное место среди хронических заболеваний печени. В течение последних 10 лет в России для их лечения применяются препараты адеметионина, оказывающие антиоксидантное и детоксицирующее действие, нормализующие проницаемость клеточных мембран, ускоряющие регенерацию клеток печени и замедляющие развитие фиброза. Согласно результатам многочисленных исследований, их применение приводит к улучшению белково-синтетической функции печени, уменьшению выраженности нарушений липидного обмена, положительной динамике биохимических показателей сыворотки крови (ЩФ, ГГТП, АЛТ, АСТ, билирубина), а также к регрессу клинических проявлений астено-вегетативного и диспептического синдромов при хорошей переносимости препарата [15, 17, 18].

Ключевые слова: лекарственно-индуцированные поражения печени, гепатотоксичность, адеметионин.

N. V. TOPCHYI^{1,2,3}, Cand. Med. Sc., A.S. TOPORKOV^{2,3,4}, Cand. Med. Sc., N.N. KUZENKOVA, Cand. Med. Sc.¹ Peoples' Friendship University of Russia² Association of General Practitioners (Family Practitioners) of the Russian Federation³ Sechenov First Moscow State Medical University⁴ City Outpatient Clinic No 68 of the Department of Public Health, Moscow

ADEMETIONINE THERAPY IN CHRONIC LIVER DISEASES

Drug- and alcohol-induced liver injuries are the most common reason for the chronic liver diseases. For the past 10 years, in Russia ademetionine products have been used in treatment of such diseases to provide detoxification and antioxidant effects, normalize the permeability of the cell membranes, accelerate regeneration of liver cells and slow down the development of fibrosis. The numerous studies showed that the use of ademetionine improves a protein synthesis in the liver, reduces the severity of lipid exchange violations, contributes to positive dynamics of serum biochemical parameters (ALP, GGTP, ALT, AST, bilirubin) and regresses clinical manifestations of the astenovegetative and dyspeptic syndromes, while tolerability of ademetionine is favorable [15, 17, 18].

Keywords: drug-induced liver injury, hepatotoxicity, ademetionine.

Патология печени занимает ведущее место не только среди болезней органов пищеварения, но и среди болезней внутренних органов и вызывает необходимость постоянного поиска оптимальных путей решения данной проблемы. Печень играет важную роль в метаболизме лекарственных средств (ЛС), многие из которых при определенных условиях обладают гепатотоксичностью (ГТ). Лекарственно-индуцированные поражения печени (ЛИПП) – это морфологические и функциональные изменения печеночной ткани, вызванные приемом ЛС или их неправильной дозировкой [21]. Истинная частота ЛИПП неизвестна, но, по данным разных авторов, она составляет 3,9–6 случаев на 100 тыс. пациентов [24]. Согласно мировой статистике, в структуре острых и хронических заболеваний печени на долю ЛИПП приходится от 0,7 до 20% [24, 25]. Достаточно часто в клинической практике неверно устанавливается причина поражения печени и во многих случаях ЛИПП остаются нераспознанными на ранних этапах [6, 7, 26].

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЛИПП И ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ

Среди основных факторов риска развития ЛИПП можно выделить: отсутствие индивидуального подхода

при назначении ЛС пациентам с коморбидностью; достаточно частые случаи полипрагмазии в рутинной клинической практике; применение ЛС без соответствующих показаний и с нарушением предписаний в инструкции по дозированию и кратности приема препаратов (off-label); увлечение пациентов самолечением и рост популярности не прошедших клинической апробации биологически активных добавок, лекарственных растений и других средств альтернативной медицины [4, 11].

Врач общей практики при назначении схемы лечения любого заболевания должен обязательно учитывать факторы риска развития ЛИПП (табл. 1).

Помимо перечисленных факторов, критическими экологическими факторами развития ГТ является загрязнение тяжелыми металлами и диоксинами. Предполагается, что на фоне сохраняющихся темпов химизации промышленности и быта в ближайшие 15–20 лет частота заболеваний печени возрастет еще на 30–50%.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЛЕКАРСТВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Фармакокинетика ЛС включает четыре этапа: связывание препарата с белками плазмы, транспорт с током

крови к печени, поглощение его гепатоцитами (печеночный клиренс) и экскрецию препарата или его метаболитов с мочой или желчью. Метаболизм ЛС в печеночной клетке является сложным и энергозатратным процессом.

Лекарственный препарат, попадая в организм, инициирует каскад метаболических реакций, большинство которых проходит с участием ферментных систем печени (реакции I и II фазы): I фаза – окисление в гепатоцитах при участии микросомальных ферментов, монооксигеназ, цитохром – С-редуктазы и системы цитохрома Р450 (семейства I, II, III), расположенной в эндоплазматическом ретикулуме; II фаза – конъюгация образовавшихся метаболитов с различными эндогенными молекулами (глутатион, ацетат, сульфаты), образование водорастворимых веществ; III фаза – выведение образовавшихся продуктов с желчью и мочой. Заболевания печени снижают активность ферментов, участвующих в метаболизме ЛС, что может сопровождаться снижением плазменного клиренса медикаментов. Это зависит от степени печеночно – клеточной недостаточности (нарушение функции ферментных систем) и снижения уровня альбумина (снижается связывание лекарств с белками и нарушается их элиминация), степени нарушения печеночного кровотока, наличия и выраженности холестаза (замедление экскреции ЛС с желчью) [7, 33]. Значительное возрастание риска развития ЛИПП при назначении нескольких ЛС обусловлено фармакокинетическими взаимодействиями ЛС между собой, а также прямым фармакологическим действием каждого препарата в отдельности [9, 32]. При одновременном применении нескольких ЛС развивается взаимное влияние на процессы всасывания, распределения, связывания с белками, процессы биотрансформации и элиминации. При этом один препарат изменяет концентрацию другого в крови и его активного метаболита.

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Острое повреждение в паренхиме печени может возникать за счет цитотоксического или цитолитического действия ЛС на гепатоциты, в элементах желчевыводя-

щей системы (холестатические поражения), либо носит сочетанный характер [20, 21]. Гепатотоксические побочные эффекты лекарственных препаратов подразделяются на гепатоцеллюлярные, холестатические, смешанные [6].

Лекарственно-индуцированные поражения печени – это морфологические и функциональные изменения печеночной ткани, вызванные приемом ЛС или их неправильной дозировкой

К цитотоксическим ЛС с избирательным нарушением секреции в желчные каналцы относят некоторые антибактериальные и противотуберкулезные препараты, цитостатики, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), антиаритмические препараты и др. К холестатическим ЛС относятся анаболические стероиды, пероральные контрацептивы, противосудорожные препараты, антидепрессанты, литохолиевую кислоту. В группе гепатотоксинов выделяют также вещества, которые вызывают ЛИПП за счет аллергических реакций по типу гиперчувствительности (с развитием гранулематозного поражения печени с наличием очагов эозинофилии, лихорадки, сыпи, повышения количества эозинофилов крови), а также гепатотоксины, вызывающие ЛИПП за счет токсических метаболитов ЛС при снижении активности глутатионовой системы гепатоцита, активности цитохрома Р450, оксидазной активности микросомальной фракции гепатоцитов. При этом нарушаются детоксическая и белково-синтетическая функции печени, повреждаются клеточные и субклеточные мембраны ввиду снижения их резистентности на фоне истощения антиоксидантной системы, прежде всего ее глутатионзависимого звена.

Токсические метаболиты ЛС могут выступать также в роли гаптенных и полугаптенных, связывающихся со специфическими молекулами мембран клеток, с образованием аутоантигенов и антител к собственным гепатоцитам с дальнейшей индукцией аутоиммунного процесса в печени [5, 37, 39]. В последние десятилетия в популяции увеличилось количество пациентов, которым проводится химиотерапия. Потенциально способны вызвать различные ЛИПП алкилирующие агенты, антиметаболиты, производные нитрозомочевины, противоопухолевые антибиотики, винкаалколоиды, таксаны, производные платины, интерфероны, интерлейкины, гормональные средства, таргетная терапия [9, 17, 28]. Было высказано предположение, что поражение крупных желчных протоков может быть вызвано поражением интимы печеночных артерий, например, при введении химиотерапевтических ЛС непосредственно в печеночную артерию (5-фторурацил, цисплатина, тиабендазол), введении этанолового алкоголя в кисты при лечении эхинококкоза, рентгенотерапии с облучением живота по поводу

Таблица 1. Факторы риска развития лекарственной гепатотоксичности

Особенности лекарственного препарата	Внешние факторы	Факторы организма пациента
<ul style="list-style-type: none"> • Доза ЛС • Кратность введения препарата • Длительность приема • Митохондриальная токсичность • Иммуногенность 	<ul style="list-style-type: none"> • Алкоголь • Курение • Одновременное применение нескольких ЛС • Проведение курсов химиотерапии • Побочные реакции на ЛС в анамнезе • Действие токсических веществ (тяжелых металлов и др.) • Грейпфрутовый сок 	<ul style="list-style-type: none"> • Женский пол • Возраст старше 40 лет • Беременность • Ожирение, кахексия • Хронические заболевания печени • Снижение кровотока в печени • Наличие других сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистой системы, эндокринная патология, заболевания почек и т.д.) • Генетический полиморфизм

лимфогрануломатоза. Развитие эндартериита ведет к ишемии и некрозу желчных протоков с последующим фиброзом по типу первичного склерозирующего холангита без его регресса при отмене ЛС и в некоторых случаях с формированием билиарного цирроза [20, 21]. В последние годы стали чаще встречаться вирусно-лекарственные, лекарственно-вирусные, алкогольно-лекарственные и лекарственно-алкогольные поражения печени [9].

В связи с увеличением частоты развития множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, обуславливающей необходимость одновременного применения нескольких потенциально гепатотоксичных ЛС, развитие ЛИПП при химиотерапии туберкулеза является важной междисциплинарной проблемой, для решения которой требуются усилия фтизиопульмологов, гастроэнтерологов и врачей общей практики [16]. С патогенетической точки зрения ЛИПП можно подразделить на токсические (прямое действие на гепатоциты с последующим исходом в некроз), иммунологические реакции гиперчувствительности замедленного или немедленного типа, аллергические, псевдоаллергические и идиосинкразические реакции [6, 23].

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ДИАГНОСТИКИ ЛИПП

Клинические проявления и морфологические варианты ЛИПП варьируют от бессимптомного транзиторного повышения активности сывороточных ферментов до развития цирроза, опухолей печени и даже печеночной недостаточности с фатальным исходом. При отсутствии гистологических данных диагноз ЛИПП обоснован, если в связи с приемом ЛС выявляется повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатамино-трансферазы (АСТ), билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ), гипоальбуминемия, изменение портального кровотока (табл. 2) [7, 9, 26].

Трудности диагностики ЛИПП заключаются в том, что их клинико-лабораторные проявления и гистологические признаки могут «имитировать» другие заболевания и любое из существующих заболеваний печени [6, 23]. Решающее значение для установления диагноза ЛИПП имеет тщательный собранный анамнез (установление причинно-следственной связи с приемом ЛС) и исключение всех других возможных причин поражения печени [7, 9, 26]. При сборе анамнеза необходимо уточнение приема ЛС до развития признаков поражения печени (в течение последних трех месяцев), дозы, длительность приема, динамики симптомов после отмены ЛС, наличие реакция на ЛС ранее, а также у ближайших родственников.

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ И ЛИПП ПРИ ЖИРОВОЙ ДИСТРОФИИ ПЕЧЕНИ

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, одним из наиболее частых диагнозов, особенно на поликлиническом этапе, является жировая дистрофия печени (ЖДП) [10, 19]. Ультразвуковая диагностика ЖДП основывается на выявлении феномена умеренного или выраженного повышения эхогенности печени с зонами слияния эхо-сигналов («белая печень»), ухудшении визуализации мелких ветвей воротной и печеночных вен, сужении печеночных вен. Точность УЗИ в выявлении ЖДП приближается к 100% при содержании жира в гепатоцитах более 10% [10]. УЗИ позволяет выявить признаки, характерные для ЖДП: гепатомегалию, наличие диффузной неоднородности паренхимы печени, зоны слияния и наличие затухания эхо-сигналов, нечеткость сосудистого рисунка. Однако указанные признаки не являются специфичными для различных этиологических факторов. Кроме того, можно оценить степень выраженности ЖДП, но провести дифференциальный диагноз между стеатозом и стеатогепатитом по данным УЗИ не представляется возможным. Особенно закономерно ЖДП

Таблица 2. Общие клинические критерии ЛИПП

Параметр	Степени гепатотоксичности			
	I	II	III	IV
ЩФ	<2,5 нормы	2,5–5 раз выше нормы	>5–20 раз выше нормы	>20 раз выше нормы
Билирубин	1,5 нормы	>1,5–3 раза выше нормы	>3–10 раз выше нормы	>10 раз выше нормы
ГГТП	<2,5 нормы	>2,5–5 раз выше нормы	>5–20 раз выше нормы	>20 раз выше нормы
АСТ	<2,5 нормы	2,5–5 раз выше нормы	>5–20 раз выше нормы	>20 раз выше нормы
АЛТ	<2,5 нормы	2,5–5 раз выше нормы	>5–20 раз выше нормы	>20 раз выше нормы
Гипоальбуминемия	> 3 г/дл	3–2 г/дл	< 2 г/дл	-
МНО	> 1–1,5	> 1,5–2,0	более 2	-
Дисфункция/ печеночная недостаточность	Нет	Нет	Астериксис (порхающий тремор)	Энцефалопатия или кома
Портальный кровоток	Норма	Снижен	Риверсивный/ретроградный кровоток	-

возникает при хронической алкогольной и другой интоксикации, ожирении, белковой недостаточности, в т. ч. алиментарной (строгое вегетарианство и др.), избытке жира в пищевом рационе, при отравлении различными токсическими соединениями (четырёххлористый углерод, фосфор и др.), при дефиците липотропных веществ, например, обусловленных экзокринной недостаточностью поджелудочной железы и др. Одной из наиболее

Ультразвуковая диагностика ЖДП основывается на выявлении феномена умеренного или выраженного повышения эхогенности печени с зонами слияния эхо-сигналов («белая печень»), ухудшении визуализации мелких ветвей воротной и печеночных вен, сужении печеночных вен

распространенных причин ЖДП является повышенное образование кетоновых тел и накопления их в тканях печени при декомпенсированном сахарном диабете 2-го типа. ЖДП нередко сочетается с дискинезиями желчного пузыря, особенно при наличии желчнокаменной болезни. [5, 11, 13]. Наслоение гепатотоксичности на ЖДП является важным патогенетическим механизмом развития ЛИПП.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЛИПП И ГТ

Основными составляющими лечения ЛИПП, ГТ и ЖДП являются устранение провоцирующих факторов, особенно алкоголя, сбалансированная диета, отмена потенциально гепатотоксичных ЛС, коррекция метаболических нарушений (гиперлипидемии и гипергликемии), использование гепатопротекторов [5, 11, 13]. В отношении отмены алкоголя перспективными для терапии следует рассматривать пациентов со строгой абстиненцией, так как в противном случае нельзя исключить вероятность взаимодействия ЛС с этанолом. Сбалансированная диета при ЖДП (при исключении тугоплавких жиров и легкоусвояемых углеводов) предполагает ее насыщение белком в дозе не менее 1–1,5 г на 1 кг идеальной массы тела. Кроме этого, рекомендуются липотропные продукты, способствующие желчеоттоку (овсяная и гречневая крупы, изделия из творога, нежирные сорта рыбы), а также продукты, содержащие естественные пребиотики и витамины. Важен и суточный калораж пищи – не менее 1 500–2 000 ккал, иначе вероятность летального исхода при повышении активности заболевания достоверно повышается [11].

В плане отмены гепатотоксичных препаратов следует обращать внимание, прежде всего на НПВС, а также на все медленно-метаболизирующиеся в печени ЛС.

Гепатопротекторы в большинстве случаев используются при наличии небольшой активности гепатита (отсутствие значительного, менее 5 норм, повышения трансаминаз), при невысоком коэффициенте Меддрей (менее 32), отсутствии показаний к применению глюкокортикоидов. К имеющимся в арсенале врача средствам с указанным механизмом действия могут быть отнесены: адеметионин, урсодезоксихолевая кислота, липоевая кислота,

производные силимарина и т. д. [12]. Эти препараты, имеющие различную структуру и механизм действия, объединены одним свойством – избирательным действием в отношении печени.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АДЕМЕТИОНИНА

Адеметионин (S-аденозин-L-метионин) представляет собой природное вещество, эндогенно синтезируемое из метионина и аденозина. Адеметионин участвует в нескольких типах биохимических реакций: трансметилировании, транссульфурировании и синтезе полиаминов, занимая важную нишу в комплексе метаболических процессов [3, 27].

Реакции трансметилирования являются важным этапом синтеза фосфолипидов, обеспечивающих текучесть мембран и их поляризацию. Благодаря этим процессам стимулируется активность различных ферментных систем и синтез желчи. Участие адеметионина в реакции транссульфурирования компенсирует недостаток важнейшего клеточного антиоксиданта глутатиона. Дефицит глутатиона возникает при хронических заболеваниях печени и приводит к снижению устойчивости гепатоцитов, к повреждающему действию свободных радикалов. Третья группа реакций, в которой принимает участие адеметионин, – синтез полиаминов – имеет непосредственное отношение к процессам пролиферации гепатоцитов и регенерации печени [14].

Помимо этого, адеметионин играет ключевую роль в метаболизме нуклеиновых кислот и полиаминов и является предшественником глутатиона.

Адеметионин нормализует проницаемость клеточных мембран, повышает активность Na-K-АТФ-азы, увеличивает энергетический потенциал клетки, улучшая, таким образом, захват компонентов желчи из крови, их внутриклеточный транспорт и выделение в каналцы. Кроме того, адеметионин оказывает антиоксидантное, детоксицирующее действие, ускоряет регенерацию печеночной ткани, замедляет развитие фиброза, а также обладает антинейротоксическим действием

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АДЕМЕТИОНИНА

Клиническая эффективность, высокая безопасность и хорошая переносимость адеметионина подтверждены результатами многочисленных исследований при лечении пациентов с гепатотоксическим повреждением печени различного генеза. Применение адеметионина улучшало белково-синтетическую функцию печени, уменьшало выраженность нарушений липидного обмена, способствовало нормализации биохимических показателей сыворотки крови (ЩФ, ГГТП, АЛТ, АСТ, билирубина), а также приводило к регрессу клинических проявлений астено-вегетативного и диспептического синдромов. Исследования свидетельствуют о том, что экзогенно вводимый адеметионин, принимает непосредственное участие в процессах роста, регенерации и гибели гепатоци-

тов [8, 34, 35]. Nei S. et al (2002) в 3-месячном рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании изучали эффективность адеметионина в дозе 400 мг/сут в профилактике ЛИПП циклоспорином у 72 мужчин с псориазом. Повышение активности аминотрансфераз и синдром холестаза наблюдались у 15 из 36 больных, получавших монотерапию циклоспорином, и отсутствовали у всех больных, которым иммунодепрессант назначали в сочетании с адеметионином. Более того, адеметионин предупреждал повышение окислительного стресса под действием циклоспоринона [1, 36].

Адеметионин нормализует проницаемость клеточных мембран, повышает активность Na-K-АТФ-азы, увеличивает энергетический потенциал клетки, улучшая, таким образом, захват компонентов желчи из крови, их внутриклеточный транспорт и выделение в каналы

Необходимо обратить внимание на проведенные исследования по эффективности адеметионина в лечении и профилактике лекарственной ГТ [30, 31]. Особое значение имеют работы по коррекции ЛИПП при лечении онкологических больных, когда отмена препарата, вызвавшего лекарственную ГТ, значительно ухудшает эффективность лечения основного заболевания и, как следствие, прогноз жизни [40]. В то же время цитостатики блокируют функцию детоксикации и регенерации клеток, а это способствует накоплению ЛС и усилению повреждающего действия на печень [29, 41]. Ретроспективное многоцентровое исследование «случай – контроль», проведенное А.Н. Казюлиным с соавт. (2012) на модели комбинированного и комплексного лечения рака молочной железы, включало анализ более 4 200 архивных историй болезни и 2 900 амбулаторных карт больных в четырех клиниках Москвы и Самары с 1993 по 2003 г. [9]. ЛИПП были выявлены у 26,7% больных, и только у 36,0% пациенток из их числа, в связи с выявленной во время плановых визитов ГТ, были приняты меры по ее коррекции. Полученные данные позволили авторам сделать вывод о высокой частоте ЛИПП при проведении химиотерапевтического лечения у онкологических больных и необходимости проведения корректирующего назначения гепатопротекторов. Получена большая доказательная база, свидетельствующая о высокой эффективности применения адеметионина для данных больных. Подтверждена целесообразность назначения адеметионина пациентам с факторами риска ЛИПП [9, 40, 41].

D. Santini и соавт. (2003) провели открытое исследование по оценке эффективности адеметионина у больных злокачественными опухолями с впервые развившимся ЛИПП на фоне химиотерапии. Эффективность терапии адеметионином анализировали на основании динамики активности печеночных ферментов через 1 и 2 недели после начала лечения, максимальную активность АЛТ и АСТ при последующих курсах химиотерапии. Вторичными

конечными точками служили эффективность адеметионина у пациентов с метастазами в печень и частота отсроченных курсов химиотерапии (в связи с ГТ). Через 1 и 2 недели после начала лечения адеметионином активность АЛТ и АСТ значительно снижалась и этот эффект сохранялся при последующих курсах химиотерапии. Частота ответа на лечение адеметионином была аналогичной и у больных с метастазами [2, 38].

С 2005 г. в клинической практике у больных с различными формами заболеваний печени применяется отечественный препарат адеметионина, в ходе клинических исследований показавший по наличию гепатопротективного и антидепрессивного действия терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату адеметионина [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛИПП представляют значительную проблему в гепатологии и до настоящего времени относятся к заболеваниям печени с наименее изученным патогенезом и с наименее разработанными подходами в диагностике, профилактике и лечении. Перспективы в изучении ЛИПП связывают с созданием единой информационной сети с участием врачей всех специальностей, в первую очередь врачей общей практики. Расширение поиска факторов риска развития ЛИПП с применением методов молекулярной биологии и генетики (изучение комбинации полиморфизмов множества генов во взаимодействии с внешними факторами) позволит идентифицировать группы лиц, предрасположенных к развитию ЛИПП, прогнозировать и предотвращать развитие ЛИПП [8].

С 2005 г. в клинической практике у больных с различными формами заболеваний печени применяется отечественный препарат адеметионина, в ходе клинических исследований показавший по наличию гепатопротективного и антидепрессивного действия терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату адеметионина

Большое значение для профилактики серьезных гепатотоксических реакций имеют регулярный контроль активности аминотрансфераз и своевременная отмена ЛС при нарушении печеночных проб. Однако в амбулаторных условиях добиться строгого выполнения подобной рекомендации сложно и подобная рекомендация не поддерживается страховыми компаниями. Кроме того, серьезные нежелательные явления могут возникнуть внезапно. Если их риск не высок, то регулярный контроль активности печеночных ферментов у большого числа пациентов не оправдан с экономической точки зрения. Возможным подходом к предупреждению ЛИПП является одновременное применение ЛС из группы гепатопротекторов. Подобная тактика обоснована, если врач вынужден назначать ЛС с известной гепатотоксичностью даже при нарушении печеночных проб [1].



ЛИТЕРАТУРА

- Абдурахманов Д.Т., Моисеев С.В. Лекарственные поражения печени. *Фарматека*. 2011, 17: 67-73. / Abdurakhmanov D.T., Moiseyev S.V. Drug-induced liver injuries. *Pharmateka*. 2011, 17: 67-73.
- Бабанина Н.В. Опыт применения адеметионина у онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лечение. *Лечащий врач*, 2013, 2: 62-64. / Babanina N.V. Experience in application of ademetionine in cancer patients receiving anticancer therapy. *Attending Practitioner*, 2013, 2: 62-64.
- Буеверов А.О. Адеметионин: биологические функции и терапевтические эффекты. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2001, 3: 1-4. / Bueverov S.A. Ademetionin: biological functions and therapeutic effects. *Clinical Prospects of Gastroenterology, Hepatology*, 2001, 3: 1-4.
- Буторова Л.И., Калинин А.В., Логинов А.Ф. Лекарственные поражения печени. Учебно-методическое пособие. Институт усовершенствования врачей. ФГУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». М. 2010. 64 с. / Butorova L.I., Kalinin A.V., Loginov A.F. Drug-induced liver injuries. Study guide. Physicians' Continuing Education Institute. The Pirogov National Medical Surgical Center. 2010. P. 64.
- Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б., Черкашова Е.А., Ефремов Л.И. Статиновый гепатит. *Трудный пациент*, 2009, 7(4-5): 44-49. / Zvenigorodskaya L.A., Lazebnik L.B., Cherkashova E.A., Efremov L.I. Statin-induced hepatitis. *Difficult Patient*, 2009, 7(4-5): 44-49.
- Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Маевская М.В., Лапшин А.В. Случай тяжелого лекарственного гепатита, индуцированного длительным приемом кордарона. *Российские медицинские вестники*, 2009, XIV(2): 78-83. / Ivashkin V.T., Zharkova M.S., Maevskaya M.V., Lapshin A.V. Case of severe drug-induced hepatitis induced by prolonged cordarone therapy. *Russian Medical News*, 2009, XIV (2): 78-83.
- Игнатова Т.М. Лекарственные поражения печени. *Гепатологический форум*, 2008, 2: 2-8. / Ignatova T.M. Drug-induced liver injuries. *Hepatology Forum*, 2008, 2: 2-8.
- Ильченко Л.Ю. Отечественный препарат адеметионина: десять лет применения при алкогольной болезни печени. *Доктор. Ру. Гастроэнтерология*, 2015, 12(113): 14-15. / Ilchenko L.U. Domestic drug Ademetionine: ten-year use in alcoholic liver disease. *Doctor. Ru. Gastroenterology*, 2015, 12 (113): 14-15.
- Казюлин А.Н., Вельшер Л.З., Данилевская Н.Н., Маевская Е.А. Лекарственная гепатотоксичность при проведении противоопухолевой химиотерапии онкологических заболеваний и возможность ее коррекции. *Фарматека*, 2012, 8: 1-7. / Kazuyulin A.N., Velsher L.Z., Danilevskaya N.N., Maevskaya E.A. Drug hepatotoxicity in anticancer chemotherapy of oncological diseases and its correction. *Pharmateka*, 2012, 8: 1-7.
- Камалов Ю.Р. Руководство по абдоминальной ультразвуковой диагностике при заболеваниях печени. М., 2008, 174 с. / Kamalov Yu.R. Guide on abdominal ultrasound in liver diseases. М., 2008, 174 p.
- Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Как избежать гепатотоксичности при назначении статинов у пациентов с ожирением и сопутствующей патологией печени? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2012, 11(6): 81-84. / Korneeva O.N., Drapkina O.M. How to avoid hepatotoxicity in statin therapy in patients with obesity and related liver pathologies? *Cardiovascular therapy and prevention*, 2012, 11 (6): 81-84.
- Маев И.В., Полунина Т.Е. Лекарства и печень. *Фарматека*, 2013, 2: 1-14. / Maev I.V., Polunina T.E. Drugs and the liver. *Pharmateka*, 2013, 2: 1-14.
- Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Зиновьева Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени в вопросах и ответах. Учебное пособие. СПб., 2011. 53 с. / Mekhtiev S.N., Mekhtiev O.A., Zinovieva E.N. Non-alcohol induced fatty liver disease: questions and answers. Tutorial. St. Petersburg. 2011. 53 p.
- Минушкин О.Н. Гептрал в лечении хронических заболеваний печени. *Российский гастроэнтерологический журнал*, 2001, 3. / Minushkin O.N. Heptral in the treatment of chronic liver diseases. *Russian Gastroenterology Journal* 2001, 3.
- Мордасова В.И. Гептор в лечении алкогольной болезни печени. *РМЖ*, 2010, 18(13): 824-829. / Mordasova V.I. Heptor in treatment of alcoholic liver disease. *RMJ*, 2010, 18 (13): 824-829.
- Рейзис А.Р., Борзакоев С.Н., Аксенова В.А. Гепатит, индуцированный туберкулостатическими препаратами. *Российские медицинские вестники*, 2011, XVI(1): 1-7. / Reizis A.R., Borzakoev S.N., Aksenova V.A. Hepatitis induced by tuberculosis drugs. *Russian medical news*, 2011, XVI (1): 1-7.
- Снеговой А.В., Манзюк Л.В. Эффективность Гептрала в лечении печеночной недостаточности, обусловленной цитотоксической химиотерапией. *Фарматека*, 2010, 6: 1-5. / Snegovoi A.V., Manzjuk L.V. Efficacy of Heptral in the treatment of liver failure caused by cytotoxic chemotherapy. *Pharmateka*, 2010, 6: 1-5.
- Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Скворцова Т.Э. Клинические возможности препарата адеметионина «Гептор» с лечения больных с алкогольной болезнью печени. *Экспериментальная клиническая гастроэнтерология*, 2008, 2: 106-112. / Tkachenko E.I., Uspenskiy Yu.P., Skvortsova T.E. Clinical features of the ademetionine drug Heptor in the treatment of patients with alcoholic liver disease. *Experimental & Clinical Gastroenterology*, 2008, 2: 106-112.
- Топорков А.С. Применение эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольной болезни печени. *РМЖ*, 2003, 14: 836-838. / Toporkov A.S. Application of essential phospholipids in the treatment of alcoholic liver disease. *RMJ*, 2003, 14: 836-838.
- Хомерики С.Г. Патогенетические механизмы и морфологические проявления лекарственных поражений печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2011, 6: 11-21. / Khomeriki S.G. Pathogenetical mechanisms and morphological manifestations of drug-induced liver diseases. *Experimental & Clinical Gastroenterology*, 2011, 6: 11-21.
- Хомерики С.Г., Хомерики Н.М. Лекарственные поражения печени. Учебное пособие для врачей. М. 2012. 40 с. / Khomeriki S.G., Khomeriki N.M. Drug-induced liver injuries. Tutorial for the physicians. М. 2012. 40 p.
- Шикалова И.А., Шилов В.В., Васильев С.А., Батоцыренов Б.В., Лоладзе А.Т. Фармакологическая коррекция токсических поражений печени у больных с тяжелыми формами острых отравлений этанолом. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, 2012, 4(75): 30-33. / Shikolova I.A., Shylov V.V., Vasiliev S.A., Batocirenov B.V., Loladze A.T. Pharmacological correction of toxic liver diseases in patients with severe forms of acute ethanol poisoning. *Experimental & Clinical Pharmacology*, 2012, 4 (75): 30-33.
- Шульпекова Ю.О. Лекарственные поражения печени. *Consilium medicum*, 2006, 8(7): 5-6. / Shulpekovala Yu.O. Drug-induced liver diseases. *Consilium medicum*, 2006, 8 (7): 5-6.
- Яковенко Э.П. и соавт. Лекарственно-индуцированный поражения печени. Диагностика и лечение. *Лечащий врач*, 2011, 2: 2-7. / Yakovenko E.P. et al. Drug-induced liver injury. Diagnosis and treatment. *Attending Physician*, 2011, 2: 2-7.
- Andrade RJ, Lucena MI, Fernandes MC et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year periode. *Gastroenterol.*, 2005, 129(2): 512-521.
- Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus mrrting. *J. Hepatol.*, 1990, 11: 272-276.
- Di Perri T, Sacco T, Festi D. Ademetionin in the treatment of chronic liver disease: A multicenter study. *Gastroentrol.*, 1999, 12(4): 62-68.
- Field KM, Dow C, Michael M. Part 1: Liver function in oncology: biochemistry and beyond. *Lancet Oncol.*, 2008, 9(11): 1092-1101.
- Floyd I, Mirza I, Sacts B et al. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Semin. Oncol.*, 2006, 33(1): 50-67.
- Forelli G. S-adenosylmethionine in treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: A field trial. *Curr. Ther. res.*, 1999, 60(6): 335-348.
- Frezza M, Terpin M. The use of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of cholestatic disorders: A metaanalysis of clinical trials. *Drug invest.*, 1992, 4(4): 101-108.
- Holt MP, Ju C. Mechanisms of drug-induced liver injury. *A.A.P.S.*, 2006, 8: E48-E54.
- Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N. Eng. J. Mtd.*, 2003, 342: 474-485.
- Mato JM, Camara J, Fernandez de Paz J et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *Hepatology*, 1999, 30: 1081-1089.
- Mato JM, Shelly C. Lu Role of S-Adenosyl-L-Methionine in liver health and injury. *Hepatology*, 2007, 45: 1306-1312.
- Nei S, Signorelli S, Sterna D et al. The role of ademetionine (S-adenosylmethionine) in the prevention of cyclosporine-induced cholestasis. *Clin. Drug Invest.*, 2002, 22(3): 191-195.
- Pauli-Magnus C, Majer PJ. Hepatobiliary transporters and drug-induced cholestasis. *Hepatology*, 2006, 44: 778-787.
- Santini D, Vincenzi B, Massacesi C et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. *Anticancer Res.*, 2003, 23: 5173-5180.
- Sgro C, Clinard K, Ouazir K et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology*, 2002, 36(2): 451-455.
- Vincenzi B, Santini D, Frezza AM et al. The role of S-adenosylmethionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen. *Expert. Opin Drug Saf.*, 2011, 10(3): 345-349.
- Vincenzi B, Daniele S, Frezza AM. The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: a retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen. *Supp. care cancer*, 2012, 20(1): 135-139.