

Профиль безопасности фармакотерапии У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Е.И. ПЕРЕСАДА^{1,2}, П.В. СЕЛИВЕРСТОВ³, Т.В. ВАВИЛОВА¹, В.А. БАШАРИН², В.Г. РАДЧЕНКО³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации: 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Информация об авторах:

Пересадка Екатерина Игоревна – аспирант кафедры лабораторной медицины и генетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, преподаватель кафедры военной токсикологии и медицинской защиты Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: +7 (812) 702-37-03

Селиверстов Павел Васильевич – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и нефрологии Федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (812) 303-50-00; e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

Вавилова Татьяна Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины и генетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (812) 702-37-03

Башарин Вадим Александрович – д.м.н., профессор, начальник кафедры военной

токсикологии и медицинской защиты Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: +7 (812) 292-32-86

Радченко Валерий Григорьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и нефрологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (812) 303-50-00

РЕЗЮМЕ

НАЖБП является лидером среди хронических заболеваний печени во всем мире. Полиморбидность таких пациентов требует назначения различных групп лекарственных препаратов. Качество фармакологической коррекции, о котором свидетельствуют достижение необходимого лечебного эффекта и отсутствие побочных реакций проводимой терапии, напрямую зависит от функционального состояния печени. При заболеваниях печени клиренс лекарственных средств снижается, а период их полувыведения возрастает. Так, лекарства с высокой печеночной экстракцией могут повышать риск передозировки. В связи с этим до начала терапии необходим лабораторный и инструментальный контроль функции печени для снижения риска ее лекарственного поражения, побочных эффектов фармакотерапии и профилактики развития осложнений.

Ключевые слова: НАЖБП, фармакотерапия, профиль безопасности, эверолимус

Для цитирования: Пересадка Е.И., Селиверстов П.В., Вавилова Т.В., Башарин В.А., Радченко В.Г. Профиль безопасности фармакотерапии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Медицинский совет*. 2019; 3: 69-75. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-69-75>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Safety profile of pharmacotherapy IN PAITIONTS WITH NON-ALCOGOLIC FATTY LIVER DISEASE

Ekaterina I. PERESADA^{1,2}, Pavel V. SELIVERSTOV³, Tatyana V. VAVILOVA¹, Vadim A. BASHARIN², Valery G. RADCHENKO³

¹ Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 197341, Russia, St. Petersburg, Akkuratova St., 2

² Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defense of the Russian Federation: 194044, Russia, Saint-Petersburg, 6, Akademika Lebedev Street

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Mechnikov North-Western State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 191015, Russia, St. Petersburg, Kirochnaya St., 41

Author credentials:

Peresada Ekaterina Igorevna – post-graduate student of the department of laboratory medicine and genetics National medical research center named after V.A.

Almazov, lecturer of the department of military toxicology and medical protection Military medical Academy named after S.M. Kirov, tel. +7(812) 702-37-03

Seliverstov Pavel Vasilevich – MD, Ph.D., assistant professor of department internal medicine and nephrology North-Western State Medical University of Mechnikov,

Saint-Petersburg, Russia, e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru, tel. +7 (812) 303-50-00
Vavilova Tatyana Vladimirovna – MD, professor, head of the department of laboratory medicine and genetics National medical research center named after V.A.

Almazovtel, tel. +7(812) 702-37-03
Basharin Vadim Aleksandrovich – MD, Professor, head of the department of military toxicology and medical protection Military medical Academy named after S.M. Kirov, tel. +7(812) 292-32-86

Radchenko Valery Grigorievich – MD, professor of department internal medicine and nephrology North-Western State Medical University of Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia, tel. +7 (812) 303-50-00

ABSTRACT

NAFLD is a leader among chronic liver diseases worldwide. Polymorbidity of such patients requires the appointment of different groups of drugs. The quality of pharmacological correction, which is determined in achieving the desired therapeutic effect and the absence of adverse reactions of the therapy, depends on the functional state of the liver. In diseases of the liver clearance of drugs is reduced, and the period of their half-life increases. Thus, drugs with high hepatic extraction may increase the risk of overdose. In this connection, prior to therapy, laboratory and instrumental control of liver function is necessary to reduce the risk of its drug damage, side effects of pharmacotherapy and prevention of complications.

Keywords: NAFLD, pharmacotherapy, safety profile, everolimus

For citing: Peresada E.I., Seliverstov P.V., Vavilova T.V., Basharin V.A., Radchenko V.G. Safety profile of pharmacotherapy in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 3: 69-75. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-69-75>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Еще в 2012 г. Всемирная гастроэнтерологическая организация отметила, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является лидером среди хронических заболеваний печени (ХЗП) в странах Западной Европы. Ее распространенность в мире за последние 20 лет увеличилась вдвое, в то время как количество других ХЗП не изменилось [3]. На сегодняшний день, по данным различных авторов, распространенность НАЖБП составляет около 40% [7]. В Российской Федерации (РФ) частота выявления НАЖБП за последние 7 лет возросла более чем на 10% и составила 37,1%, заняв лидирующее место среди заболеваний внутренних органов [6]. С ростом количества заболевших увеличиваются и затраты на здравоохранение по всему миру. Подсчитано, что НАЖБП в течение ближайших 5 лет повысит прямую и непрямую стоимость медицинских услуг на 26% [3].

Согласно национальным рекомендациям, предложенным НОГР, НАЖБП трактуется как хроническое заболевание, объединяющее целый спектр клинко-морфологических изменений в печени (стеатоз, стеатогепатит, фиброз и цирроз) у лиц, не употребляющих в чрезмерном количестве алкоголь. НАЖБП диагностируется при накоплении липидов в виде триглицеридов (ТГ) в количестве более 5–10% от массы гепатоцитов или при наличии более 5% печеночных клеток, содержащих депозиты липидов [6].

Известно, что факторы, способствующие развитию и прогрессированию НАЖБП, подразделяются на первичные и вторичные. К первичным факторам относят: малоподвижный образ жизни, низкую физическую активность, сахарный диабет (СД), метаболический синдром, висцеральное ожирение, дислипидемию и пр. Среди вторичных факторов рассматривают: прием ряда лекарственных препаратов (глюкокортикоиды, амиодарон, эстрогены, тамоксифен, тетрациклин, ацетилсалициловая кислота, индометацин, бруфен, антибиотики), нарушение питания

(голодание, резкое сокращение или увеличение калорийности пищи, чрезмерное потребление углеводов, парентеральное питание, недостаток белков, витаминов и микроэлементов), нарушение процессов пищеварения и всасывания (хронические заболевания органов желудочно-кишечного тракта с секреторной недостаточностью пищеварительных ферментов), болезни обмена (Вильсона – Коновалова, Вебера – Крисчена, подагра), гипотиреоз, беременность, нарушение микробиоценоза кишечника с гиперэндотоксией [6, 4, 13, 16, 18].

Помимо прочего, НАЖБП рассматривается как печеночное проявление метаболического синдрома. По данным российского исследования, при наличии метаболического синдрома встречаемость НАЖБП составляет 100% случаев, из них в 42% – в виде неалкогольного стеатогепатита [5, 8, 18].

Как правило, НАЖБП характеризуется бессимптомным течением. В связи с этим на практике врач часто сталкивается со случайно обнаруженным при биохимическом исследовании синдромом цитолиза, а пациенты обращаются к врачам по поводу жалоб, не связанных с заболеванием печени, а именно по поводу АГ, ИБС, заболеваний периферических сосудов, ожирения, СД 2 типа и др. Длительное время, оставаясь нераспознанной, НАЖБП приводит к снижению качества жизни, инвалидизации и смертности, что обусловлено, в первую очередь, прогрессированием заболевания с исходом в цирроз печени, печеночную недостаточность и гепатоцеллюлярную карциному. Известно, что цирроз печени, вызванный НАЖБП, является ведущей причиной ее трансплантации, а кроме «печеночных» последствий НАЖБП сильно коррелирует со смертностью от сердечно-сосудистых осложнений [3, 6, 15, 18, 22].

На сегодняшний день известно, что диагноз НАЖБП связан с более низкой продолжительностью жизни и является главной причиной увеличения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [17, 18, 22, 26]. Об устойчивой корреляции между повышенным уровнем

сывороточных ферментов и увеличением риска смерти от ССЗ также сообщается в многочисленных популяционных исследованиях [8]. По литературным данным, риск ССЗ при НАЖБП выше в 4,12 раза в сравнении с таковым у лиц без НАЖБП. А с учетом того, что патология сердечно-сосудистой системы, и в частности ИБС, занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности населения, роль НАЖБП нельзя недооценивать [5].

Подобная полиморбидность больных НАЖБП требует назначения различных групп лекарственных препаратов как в монотерапии, так и в комбинации, для коррекции артериальной гипертензии, гликемического статуса и профилактики осложнений ССЗ, а также гепатопротекторов и антиоксидантов для лечения НАЖБП. Доказано, что качество фармакологической коррекции, о котором свидетельствуют достижение необходимого лечебного эффекта и отсутствие побочных реакций проводимой терапии, напрямую зависит от функционального состояния печени. При заболеваниях печени клиренс лекарственных средств уменьшается, а период их полувыведения возрастает в результате снижения экскреции их гепатоцитами. В связи с этим при применении лекарств с высокой печеночной экстракцией может повышаться риск передозировки [10, 18].

Одной из основных групп лекарственных препаратов, используемых у пациентов с НАЖБП, являются гепатопротекторы. Это разнородная группа лекарств, препятствующих разрушению клеточных мембран и стимулирующих регенерацию гепатоцитов. Они подразделяются на несколько групп согласно синдрому повреждения печени, на который они направлены: 1) препараты, воздействующие преимущественно на проявления синдрома цитолиза, уменьшающие жировую инфильтрацию печени; 2) препараты, воздействующие преимущественно на проявления синдрома холестаза; 3) препараты с преимущественным детоксикационным действием; 4) препараты, препятствующие развитию фиброза и рекомендованные к применению на стадии цирроза печени; 5) препараты с предположительной противовирусной активностью; 6) препараты, стимулирующие регенерацию гепатоцитов и модулирующие иммунную систему; 7) препараты с комбинированным гепато- и нейротропным действием, влияющие на состояние центральной и периферической нервной системы [11].

Достижение быстрого желаемого результата терапии возможно только в случае, если лекарственные препараты, принимаемые пациентом, будут формировать в крови терапевтические уровни концентраций. Однако такая задача для лечащего врача становится достаточно сложной ввиду существования большого количества факторов, влияющих на фармакокинетику лекарственных средств как со стороны фармакологического вещества, так и со стороны организма в целом, но с учетом состояния функции печени [9].

На этапе резорбции будет иметь значение путь введения. Самым сложным с фармакокинетической позиции является пероральный путь поступления, характеризующийся влиянием pH различных отделов желудочно-

кишечного тракта, индивидуальной вариабельностью скорости всасывания, зависимостью от качественного и количественного состава микробиоты кишечника, наличием эффекта первичного прохождения через печень, энтерогепатической циркуляции [12, 23, 25].

Особого внимания заслуживает влияние кишечного микробиоценоза на метаболизм лекарств. Так, возможна деактивация лекарства ферментами и физиологически активными веществами, присутствующими в микробиоте. Примером этого является инактивация сердечного гликозида дигоксина под воздействием актинобактерии *Actinobacterium Eggerthella lenta* DSM2243 [25]. Также возможно изменение кинетики взаимодействия лекарства с ферментами, а именно конкуренция за сайт связывания с метаболитами, продуцируемыми микробиотой. Например, *Clostridium difficile* производит п-крезол, метаболизируемый печенью сходным с парацетамолом образом. При повышенном уровне бактериального п-крезола гепатотоксический эффект возникает при более низких концентрациях парацетамола [23].

Одним из механизмов влияния микробиоты на эффективность действия лекарства служит модуляция иммунной системы. Показательным препаратом в данном случае выступает противоопухолевый препарат циклофосфамид, который изменяет состав кишечной микробиоты и увеличивает проницаемость кишечной стенки. Вследствие этого некоторые виды бактерий способны переместиться из кишечника в ближайшие лимфатические узлы, где они воздействуют на процессы созревания иммунных клеток, с помощью которых и производится воздействие на опухоль. Циклофосфамид демонстрировал меньшую эффективность у мышей с недостаточной кишечной флорой или микробиота которых была нарушена приемом антибиотиков [27]. Так, в научных исследованиях на мышах было продемонстрировано, что после лечения антибиотиками или при отсутствии микрофлоры кишечника мыши не реагируют на прием препаратов на основе платины или CrG – олигонуклеотидную иммунотерапию, в отличие от мышей с нормальной микробиотой [24].

Помимо прочего, у больных НАЖБП с нарушением микробиоценоза кишечника наблюдается усугубление морфологических изменений структуры печени. Так, бактериальные токсины патогенной и условно-патогенной микрофлоры кишечника способны вызывать сенситизацию жировой печени к воздействию TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, что приводит к некрозу гепатоцитов, прогрессированию процесса и развитию фиброза [13, 16].

В связи с этим поддержание кишечного микробиоценоза в физиологическом (нормальном) состоянии является важной задачей в терапии больных НАЖБП [6, 13, 22].

Наряду с состоянием микробиоты для проведения качественной фармакотерапии имеет значение энтерогепатическая циркуляция. Энтерогепатический цикл лекарственных средств – один из путей нейтрализации лекарств в печени. В качестве примера выступает противораковый препарат иринотекан. У пациентов наблюдается побочный эффект – сильная диарея, обусловленная реактивацией препарата ферментом бета-глюкуронида-

зой, продуцируемой микробиотой. Фермент расщепляет конъюгат глюкуроновой кислоты с инактивированным препаратом. Побочный эффект может быть устранен приемом синтетического селективного ингибитора бактериальной бета-глюкуронидазы [28].

На этапе элиминации имеют значение особенности метаболизма лекарственного препарата, протекающего во всех клетках организма, но наиболее интенсивно происходящего в печени, а также функциональные возможности экскреторных органов, таким органом для ряда веществ является печень. Таким образом, функциональное состояние печени является одним из важнейших элементов, влияющих на успех лекарственной терапии, поскольку наличие ХЗП, в т. ч. НАЖБП, может усугублять течение заболевания за счет снижения эффективности и увеличения риска побочных эффектов терапии в результате нарушения метаболизма лекарственных средств [10].

Метаболизм лекарственных средств – это комплекс физико-биохимических изменений, которым подвергаются лекарственные средства в печени для снижения растворимости в жирах и изменения биологической активности. Цель биотрансформации заключается в переводе жирорастворимых трудновыводимых из организма веществ в водорастворимые соединения, которые смогут быть выделены с мочой и желчью. В процессе метаболизма лекарственные препараты могут становиться менее или более активными, а также могут не изменять своих свойств [10].

Известно, что биотрансформация лекарственных препаратов протекает в две фазы. На протяжении всего процесса биотрансформации наличие НАЖБП способно вносить изменения в биохимические процессы. Первая фаза – фаза окислительной, восстановительной или гидролитической трансформации молекулы, которая заключается соответственно в протекании реакций окисления, восстановления и гидролиза. Подобные процессы протекают при участии множества ферментов. Особого внимания заслуживает микросомальный цитохром Р-450, который метаболизирует значительную часть эндогенных и экзогенных продуктов, в т. ч. лекарства [10, 19].

Индукция микросомальных ферментов возможна такими веществами, как барбитураты, перфтораны, алкоголь, пищевые индукторы. Результатом индукции может служить снижение эффективности фармакотерапии ввиду интенсивной биотрансформации лекарственного препарата, в первую очередь гепатопротекторов. Индукция микросомальных цитохром Р-450 зависимых оксидаз помимо снижения концентрации препарата сопровождается формированием в процессе метаболизма свободных форм кислорода, которые вносят определенный вклад в прогрессирование НАЖБП [10, 19].

Наряду с индукцией гемопротеинов Р-450 возможно ингибирование ферментной системы, что, в свою очередь, вызовет проявление токсичности препаратов.

Вторая фаза биотрансформации лекарственных препаратов – фаза синтетических превращений. В этот период происходит связывание препаратов и/или метаболи-

тов с растворимой в воде молекулой, которой могут служить глутатион, сульфат, глюкуронид.

Основная часть ферментов, участвующих в биотрансформации, локализована в гладком эндоплазматическом ретикулуле. При непрерывном поступлении лекарственного препарата в гепатоцитах компенсаторно образуется больше гладкого эндоплазматического ретикулула, что приводит к развитию толерантности к препарату [10, 19].

Ферментативная активность гепатоцита зависит от большого количества факторов, в т. ч. при ХЗП, в результате нарушения функционального состояния клеток печени, наличия и степени повреждения гепатоцитов [15].

Одним из ведущих факторов развития патологии печени является химическое повреждение. Известно достаточно большое количество веществ – детергентов, разобщителей окислительного фосфорилирования и свободного дыхания, канцерогенов, лекарств и др., способных индуцировать разрыв молекулы ДНК в гепатоцитах и тем самым вести к гибели клеток: сульфат кадмия, диметил сульфат, 2-аминобифенил, диэтилстильбэстрол, менадион, литохолевая кислота, гидразин сульфат и др. Химическое повреждение печени могут вызывать природные вещества и ксенобиотики, включая фармацевтические препараты. На последние приходится до 25% всех случаев острого повреждения печени [15, 19].

В настоящее время известны 5 основных механизмов, ведущих к гибели гепатоцитов: 1) повреждения плазматической мембраны и нарушения цитоскелета; 2) дисфункция митохондрий; 3) утрата внутриклеточного ионного гомеостаза; 4) активация ферментов деградации веществ; 5) окислительный стресс в результате несоответствия прооксидантных и антиоксидантных ресурсов клетки [19].

Образование свободных радикалов и реактивных метаболитов является важным механизмом повреждения гепатоцитов. Активные формы кислорода постоянно образуются в аэробных условиях при различных метаболических процессах, в т. ч. за счет работы микросомальных цитохром Р-450 зависимых оксидаз смешанной функции. Печень справляется со свободными радикалами благодаря антиоксидантной системе. Однако в случае сбоя работы двух систем накопление окисленных форм ведет к формированию оксидативного стресса – одной из главных причин формирования НАЖБП [14]. Воздействие свободнорадикальных форм кислорода ведет к повреждению липидов мембраны гепатоцитов, повышает чувствительность клеток к другим альтерирующим агентам [19].

На функциональную активность гепатоцитов также могут повлиять иммунные механизмы. Выделяют несколько основных механизмов повреждения печени посредством молекулярных механизмов, относящихся к иммунным реакциям: функционирование киллерных лимфоцитов и клеточных коопераций, образование неоантигенов и аутоантител, действие медиаторов (цитокины, оксид азота), активация системы комплемента [19].

Все вышепредставленные процессы могут изменяться при НАЖБП. При приеме умеренного количества

лекарств все системы компенсаторно увеличивают свою активность, однако при заболеваниях печени их активность снижена и нарушена способность гепатоцита метаболизировать препараты за счет изменения процессов окисления и глюкуронидизации. При ХЗП клиренс лекарственных средств уменьшается, а период их полувыведения возрастает в результате снижения экстракции их гепатоцитами и увеличения объема распределения. При снижении выделения препарата печенью с 95% до 90% концентрация его в плазме увеличивается в 2 раза, что может привести к появлению симптомов токсичности. Так, при циррозе печени обычные дозы лекарств могут вызвать тяжелые токсические поражения [10].

Одним из примеров, демонстрирующих влияние патологии печени на фармакокинетику лекарственных веществ, является клинико-фармакологическое исследование эверолимуса при нарушении функций печени у больных с НАЖБП [20]. Поскольку эверолимус является мощным иммуносупрессивным препаратом, то его действие опосредуется путем ингибирования интрацитоплазматической серин-треониновой киназы (289-кДа), регулирующей рост, пролиферацию, выживаемость лимфоцитов и других иммунокомпетентных клеток. Препарат зарегистрирован для профилактики отторжения аллотрансплантата в комбинации со сниженными дозами ингибиторов кальциневрина у пациентов с низким или средним иммунологическим риском. Известно, что иммуносупрессивная терапия как таковая обладает стимулирующим влиянием на онкогенез, что обусловлено снижением иммунной настороженности, а также применяется для лечения злокачественных опухолей, в т. ч. распространенного почечно-клеточного рака, гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей, субэпидимальной гигантоклеточной астроцитомы. Получены хорошие результаты в лечении рецидивирующей множественной миеломы, рака желчных путей, неходжкинской

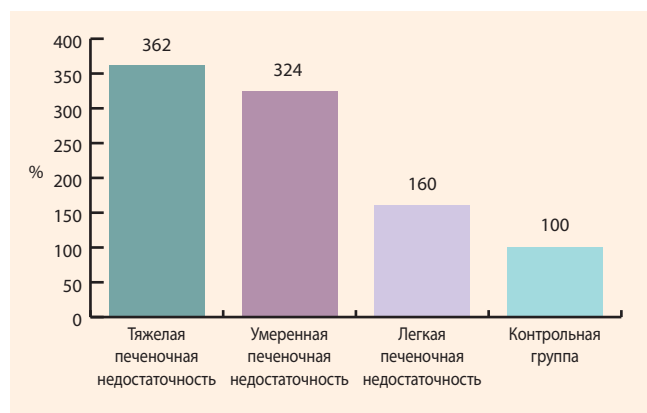
лимфомы [1, 2, 21]. Эверолимус обладает узким терапевтическим интервалом и вариабельностью фармакокинетики, обусловленной множеством факторов, в т. ч. ХЗП. Острые и хронические заболевания печени значительно замедляют элиминацию эверолимуса и увеличивают риск развития инфекционных осложнений. Так, в работе по изучению фармакологических особенностей применения эверолимуса у пациентов с ХЗП показано, что системная экспозиция эверолимуса увеличивается соответственно степени тяжести печеночной недостаточности, а общий клиренс препарата снижается соответственно степени печеночной недостаточности [25] (рис. 1, 2).

Проведенное нами исследование согласуется с литературными данными. Так, для изучения влияния патологии печени на фармакокинетику эверолимуса мы определяли концентрацию препарата в цельной крови у наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ 16 пациентов после трансплантации сердца методом ВЭЖХ-МС/МС. Среднее время после трансплантации сердца составило 4,5 года. Пациенты получали эверолимус в средней дозе 2,5 мг/сут. В основную группу (ОГ) вошли пациенты с НАЖБП, в группу сравнения (ГС) – пациенты без патологии печени. Измерение концентрации эверолимуса было выполнено в 348 образцах цельной крови, забранных в утренние часы перед приемом следующей дозы (в среднем 21 измерение на одного больного). Концентрацию эверолимуса определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием, разработанной и валидированной в лаборатории жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

В результате проведенного исследования было выявлено превышение концентрации верхней границы терапевтического интервала в ОГ в 17,97% случаев, а в ГС – в 1,74% случаев [1].

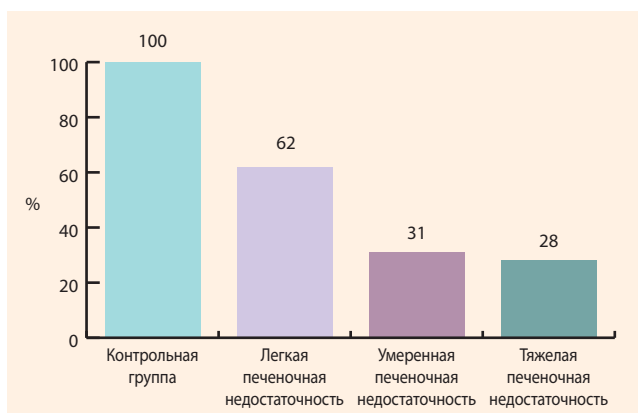
● **Рисунок 1.** Системная экспозиция эверолимуса 10 мг у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью по сравнению с группой с нормальной функцией печени

● **Figure 1.** Systemic exposure of everolimus 10 mg in patients with mild, moderate and severe hepatic decompensation compared with the group with normal liver function



● **Рисунок 2.** Общий клиренс эверолимуса у пациентов с легкой, средней и тяжелой печеночной недостаточностью по сравнению со средним значением общего клиренса у лиц с нормальной функцией печени

● **Figure 2.** The total clearance of everolimus in patients with mild, moderate and severe hepatic decompensation compared with the average value of total clearance in patients with normal liver function



Таким образом, для обеспечения высокой эффективности терапии и снижения риска побочных эффектов необходимо учитывать наличие сопутствующей печеночной патологии, формирование правильной схемы приема препаратов, возможные лекарственные взаимодействия, состояние микробиоты кишечника, особенности фармакокинетики лекарственных средств и при необходимости воспользоваться мониторингом концентрации лекарственного препарата [1].

С учетом высокой распространенности НАЖБП важным является проведение своевременной диагностики и адекватной персонализированной терапии НАЖБП [6, 13].

Также необходимо помнить, что сам лекарственный препарат способен вызывать лекарственные поражения печени (ЛПП) и усугублять течение НАЖБП. По литературным данным, ЛПП встречаются в общей медицинской практике как минимум в 1 случае на 1000 пролеченных пациентов, что составляет 10% всех побочных реакций на лекарственные средства [11]. До 40% случаев диагностированного гепатита обусловлены бесконтрольным применением лекарственных средств, а среди пациентов в возрасте старше 40 лет более 50% случаев гепатита являются лекарственно-индуцированными. При неконтролируемом приеме большинство лекарственных препаратов способно привести к развитию ЛПП, но наиболее часто развитию этой патологии способствуют гормональные контрацептивы, анаболические стероиды, антибактериальные препараты, нестероидные противовоспалительные

препараты, системные противогрибковые и противотуберкулезные препараты. В литературе описаны случаи развития ЛПП при применении чистотела большого, солодки, александрийского листа, мяты болотной, шлемника, чапарели, индийских и тайских препаратов для снижения веса и «очищения» организма. Другим аспектом развития ЛПП является полипрагмазия. Одновременное употребление 6 лекарственных препаратов повышает риск развития ЛПП до 80%, особенно если имеет место нерациональное сочетание лекарственных средств и несколько сопутствующих заболеваний. В первую очередь в группу риска по развитию ЛПП входят лица пожилого возраста, а также пациенты с НАЖБП, поскольку и метаболизм, и выведение протекают гораздо медленнее [10].

С учетом значительной распространенности НАЖБП, длительного малосимптомного течения с преобладанием внепеченочных проявлений, высоких рисков сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования заболевания до начала интенсивной фармакологической терапии необходим лабораторный и инструментальный контроль функции печени для снижения риска развития ЛПП, побочных эффектов фармакотерапии и профилактики осложнений. Вторым важным моментом в обеспечении эффективности и безопасности лекарственной терапии является контроль концентрации лекарственных препаратов в крови пациентов с НАЖБП, а также проведение оценки функциональной эффективности терапии. 

Поступила/Received 20.03.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Безвуляк Е.И., Мельничникова О.С., Вавилова Т.В. Оптимизация мониторинга концентраций эверолимуса у пациентов после трансплантации сердца на фоне патологии печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;2:68-73. [Bezvulyak E.I., Melnichnikova O.S., Vavilova T.V. Optimizing monitoring of everolimus levels in patients after heart transplantation against the background of hepatopathy. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2018;2:68-73.] (In Russ).
- Безвуляк Е.И., Вавилова Т.В., Башарин В.А. Фармакологические и лабораторные аспекты терапевтического лекарственного мониторинга эверолимуса. *Medline.ru*. 2018;19(29):292-406. [Bezvulyak E.I., Vavilova T.V., Basharin V.A. Pharmacological and laboratory aspects of therapeutic drug monitoring of everolimus. *Medline.ru*. 2018;19(29):292-406.] (In Russ).
- Всемирная гастроэнтерологическая организация. Глобальные практические рекомендации «Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит». 2012. [World Gastroenterological Organization. Global practical guidelines «Non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis». 2012. www.worldgastroenterology.org.] (In Russ).
- Европейская ассоциация по изучению болезней печени, Европейская ассоциация по изучению диабета и Европейская ассоциация по изучению ожирения. «Клинические рекомендации EASL-EASD-EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени». *Journal of Hepatology*. 2016;64:1388-1402. [European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes and the European Association for the Study of Obesity. «Clinical guidelines of EASL – EASD – EASO for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease». *Journal of Hepatology*. 2016;64:1388-1402.] (In Russ).
- Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. *Смежные проблемы кардиологии*. 2016;12(4):424-429. [Drapkina O.M., Korneeva O.N. Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from liver steatosis to cardiovascular risk. *Smezhnye Problemy Kardiologii*. 2016;12(4):424-429.] (In Russ).
- Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В., Звенигородская Л.А., Конеv Ю.В., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Айламазян Э.К., Власов Н.Н., Корниенко Е.А., Новикова В.П., Хорошинина Л.П., Жесткова Н.В., Орешко Л.С., Дуданова О.П., Добрица В.П., Турьева Л.В., Тирикова О.В., Козлова Н.М. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации утверждены XV съездом НОПР в 2015 году. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;7(119):85-96. [Lazebnik L.B., Radchenko V.G., Golovanova E.V., Zvenigorodskaya L.A., Konev Yu.V., Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Aylamazyan E.K., Vlasov N.N., Kornienko E.A., Novikova V.P., Horoshinina L.P., Zhestkova N.V., Oreshko L.S., Dudanova O.P., Dobritsa V.P., Turyeva L.V., Tirikova O.V., Kozlova N.M., et al. Non-alcoholic fatty liver disease: clinical presentation, diagnosis, treatment. The guidelines were approved by the 15th Congress of NOGR in 2015. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2015;7(119):85-96.] (In Russ).
- Сучкова Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клинические и лабораторно-инструментальные особенности функции печени и желчевыводящих путей, эффективность комбинированной терапии. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 2017. [Suchkova E.V. Non-alcoholic fatty liver disease: clinical and laboratory-instrumental features of the liver and biliary tract function, the efficacy of combination therapy. Dissertation for the degree of candidate of medical sciences. 2017.] (In Russ).
- Тирикова О.В., Козлова Н.М., Елисеев С.М. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени и ее роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Сибирский медицинский журнал*. 2015;1:30-36. [Tirikova O.V., Kozlova N.M., Eliseev S.M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its role in the development of cardiovascular diseases. *Sibirsky Meditsinsky Zhurnal*. 2015;1:30-36.] (In Russ).
- Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К., Малая И.П. Особенности фармакокинетики и подбора доз лекарственных препаратов у пациентов с

- нарушением функции печени. *Клиническая фармакология и терапия*. 2010;19(2):40-47. [Kobalava J.D., Shavargova E.K., Malaya I.P. Features of pharmacokinetics and drug dose-ranging in patients with impaired liver function. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2010;19(2):40-47.] (In Russ).
10. Михеева О.М. Печень и лекарственный метаболизм. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;1:121-124. [Mikheeva O.M. Liver and drug metabolism. *Ekspperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2011;1:121-124.] (In Russ).
 11. Минушкин О.Н. Гепатопротекторы в лечении некоторых заболеваний печени. *Медицинский совет*. 2016;14:52-57. [Minushkin O.N. Hepatoprotectors in the treatment of certain liver diseases. *Meditsinsky Sovet*. 2016;14:52-57.] (In Russ).
 12. Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Ткаченко Е.И., Лазебник Л.Б., Орешко Л.С., Жигалова Т.Н., Радченко В.Г., Авалуева Е.Б., Селиверстов П.В., Утсаль В.А., Комличенко Э.В. Нарушения микробного и эндогенного метаболизма при язвенном колите и целиакии: метаболомный подход к выявлению потенциальных биомаркеров хронического воспаления в кишечнике, связанного с дисбиозом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;7(143):4-50. [Sitkin S.I., Vakhitov T.Ya., Tkachenko E.I., Lazebnik L.B., Oreshko L.S., Zhigalova T.N., Radchenko V.G., Avalueva E.B., Seliverstov P.V., Utsal V.A., Komlichenko E.V. Microbial and endogenous metabolic disorders in ulcerative colitis and celiac disease: a metabolic approach to identifying potential biomarkers of chronic inflammation in the intestine associated with dysbiosis. *Ekspperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2017;7(143):4-50.] (In Russ).
 13. Селиверстов П.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: от теории к практике. *Архив внутренней медицины*. 2015;1(21):19-26. [Seliverstov P.V. Non-alcoholic fatty liver disease: from theory to practice. *Arkhiv Vnutrennei Meditsiny*. 2015;1(21):19-26.] (In Russ).
 14. Променашева Т.Е., Колесниченко Л.С., Козлова Н.М. Роль оксидативного стресса и системы глутатиона в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени. *Acta Biomedica Scientifica*. 2014;5(99):80-83. [Promenasheva T.E., Kolesnichenko L.S., Kozlova N.M. The role of oxidative stress and glutathione system in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Biomedica Scientifica*. 2014;5(99):80-83.] (In Russ).
 15. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н., Ситкин С.И. Заболевания печени и желчевыводящих путей. СПб., 2011. 526 с. [Radchenko V.G., Shabrov A.V., Zinovyeva E.N., Sitkin S.I. Bile duct and liver diseases. SPb., 2011. 526 p.] (In Russ).
 16. Селиверстов П.В., Приходько Е.М., Ситкин С.И., Радченко В.Г., Вахитов Т.Я., Шаварда А.Л. Роль нарушений микробиоценоза кишечника и экзометаболитов микробиоты в развитии неалкогольной жировой болезни печени. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2016;3-4:M21-M22. [Seliverstov P.V., Prikhodko E.M., Sitkin S.I., Radchenko V.G., Vakhitov T.Ya., Shavarda A.L. The role of intestinal microbiocenosis and microbiota exometabolites disorders in the development of non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterologiya St. Petersburga*. 2016;3-4:M21-M22.] (In Russ).
 17. Селиверстов П.В. Ожирение как фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский альманах*. 2016;1(41):61-3. [Seliverstov P.V. Obesity as a risk factor for the development of cardiovascular complications on the background of non-alcoholic fatty liver disease. *Meditsinsky Almanakh*. 2016;1(41):61-3.] (In Russ).
 18. Трухан Д.И., Иванова Д.С. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: терапевтические возможности. *Consilium Medicum*. 2016;18(8). [Trukhan D.I., Ivanova D.S. Non-alcoholic fatty liver disease associated with obesity: therapeutic options. *Consilium Medicum*. 2016;18(8).] (In Russ).
 19. Чиркин А.А. Молекулярные механизмы повреждения печени. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2000;1:27-34. [Chirkin A.A. Molecular mechanisms of liver injury. *Immunopathologiya, Allergologiya, Infektologiya*. 2000;1:27-34.] (In Russ).
 20. Халилулин Т.Р., Гармаш И.В., Малая И.П. Клинико-фармакологические исследования у пациентов с нарушенной функцией печени. *Клиническая фармакология и терапия*. 2012;21(2):30-33. [Khalilulin T.R., Garmash I.V., Malaya I.P. Clinical and pharmacological studies in patients with impaired liver function. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2012;21(2):30-33.] (In Russ).
 21. Bradley J.A., Watson C.J.E. mTOR inhibitors: Sirolimus and Everolimus. *Kidney transplantation*. 2013;19:267-286.
 22. Brea A., Puzo J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Int J Cardiol*. 2013;167(4):1109-17.
 23. Clayton T.A. et al. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *PNAS USA*. 2009;106:14728-14733.
 24. Lida N. et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science*. 2013;342:967-970.
 25. Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium *Eggerthella lenta*. *Science*. 2013;341:295-298.
 26. Targher G., Marra F., Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia*. 2008;51(11):1947-1953.
 27. Viaud S. et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science*. 2013;342:971-976.
 28. Wallace B.D. et al. Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme. *Science*. 2010;330:831-835.