

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ: КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Мурадова Райила Рустамовна

ORCID ID: 0000-0001-9202-0479

ассистент кафедры клинической фармакологии, Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Республика Узбекистан

АННОТАЦИЯ

Термин «гепатопротектор» не имеет строгого фармакологического определения, а большинство относимых к этой группе средств применяется у детей без подтверждённой эффективности. В статье проведена клинико-фармакологическая оценка основных групп препаратов с позиций доказательной медицины и возрастных особенностей биотрансформации. Показано, что доказанное применение ограничено урсодезоксихолевой кислотой при холестатических состояниях, N-ацетилцистеином при отравлении парацетамолом и витамином E при подтверждённом биопсией стеатогепатите. Обоснован приоритет этиотропного лечения и модификации образа жизни, а также рассмотрен риск лекарственного поражения печени, вызываемого самими «гепатопротекторами», прежде всего растительного происхождения.

Ключевые слова: гепатопротекторы; дети; урсодезоксихолевая кислота; НАЖБП; лекарственное поражение печени; N-ацетилцистеин; доказательная медицина.

CONTEMPORARY APPROACHES TO HEPATOPROTECTIVE THERAPY IN CHILDREN: CLINICAL PHARMACOLOGICAL ASSESSMENT OF EFFICACY AND SAFETY

Muradova Rayila Rustamovna — Assistant, Department of Clinical Pharmacology, Samarkand State Medical University, Samarkand, Republic of Uzbekistan

ABSTRACT

The term “hepatoprotector” lacks a strict pharmacological definition, and most agents assigned to this group are used in children without proven efficacy. This article provides a clinical pharmacological assessment of the main drug classes from the standpoint of evidence-based medicine and age-related biotransformation. Evidence-supported use is shown to be limited to ursodeoxycholic acid in cholestatic conditions, N-acetylcysteine in paracetamol poisoning and vitamin E in biopsy-proven steatohepatitis. The priority of aetiological treatment and lifestyle modification is substantiated, and the risk of drug-induced liver injury caused by the “hepatoprotectors” themselves, primarily herbal products, is examined.

Keywords: hepatoprotectors; children; ursodeoxycholic acid; NAFLD; drug-induced liver injury; N-acetylcysteine; evidence-based medicine.

ВВЕДЕНИЕ

Понятие «гепатопротектор» относится к числу наиболее употребляемых и наименее определённых в клинической практике: оно не соответствует ни одному разделу анатомо-терапевтическо-химической классификации и объединяет препараты с принципиально разными механизмами — от заместительной терапии желчными кислотами до антиоксидантов и растительных экстрактов. В педиатрии назначение препарата «для защиты печени» нередко подменяет установление причины поражения.

Актуальность проблемы определяется ростом распространённости хронических заболеваний печени у детей. По данным метаанализа, объединённая распространённость неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в общей детской популяции составляет 7,6% (95% ДИ 5,5–10,3), а среди детей, наблюдающихся в клиниках по поводу ожирения, достигает 34,2% (95% ДИ 27,8–41,2) [1]. Одновременно печень остаётся частой мишенью лекарственного повреждения: в проспективном исследовании сети DILIN у детей ведущими причинами идиосинкратического поражения были противомикробные препараты (50%) и средства, действующие на центральную нервную систему (40%) [2].

Цель работы — провести клинико-фармакологическую оценку эффективности и безопасности основных групп гепатопротекторных средств у детей и определить клинические ситуации, в которых их применение обосновано.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в формате аналитического обзора. Поиск проводился в базах PubMed/MEDLINE, Cochrane Library и Scopus по ключевым словам «hepatoprotector», «ursodeoxycholic acid children», «paediatric NAFLD», «drug-induced liver injury children», «silymarin», «N-acetylcysteine». Приоритет отдавался систематическим обзорам Кокрейновского сотрудничества, рандомизированным контролируемым исследованиям и клиническим рекомендациям

профессиональных обществ. Возрастные фармакокинетические особенности оценивались на основании работ по онтогенезу ферментов биотрансформации [3, 4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Доказательная база основных групп препаратов

Сопоставление применяемых у детей средств по уровню доказательности выявляет отчётливую асимметрию: широта применения обратно пропорциональна качеству доказательств. Сводная оценка представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клинико-фармакологическая оценка основных групп гепатопротекторных средств у детей

Группа	Механизм действия	Доказательная база у детей	Позиция в педиатрической практике
Урсодезоксихолевая кислота	Замещение гидрофобных желчных кислот, холеретическое и антиапоптотическое действие	Доказана при холестатических заболеваниях; при муковисцидоз-ассоциированном поражении печени Кокрейновский обзор не выявил достаточных данных о влиянии на исходы [5]	Применение обосновано при холестазах [6]; при муковисцидозе решение принимается индивидуально
N-ацетилцистеин	Восполнение глутатиона, обезвреживание N-ацетил-п-бензохинонимина	Высокий уровень доказательности как антидота при передозировке парацетамола [7]	Обязательный компонент неотложной помощи; вне отравления как «гепатопротектор» не показан
Витамин Е (α-токоферол)	Антиоксидантное действие, снижение окислительного стресса гепатоцитов	В исследовании TONIC не превзошёл плацебо по стойкому снижению АЛТ, однако улучшил гистологическую картину стеатогепатита [8]	Может рассматриваться только при биопсийно подтверждённом стеатогепатите [9]
Силимарин (расторопша)	Мембраностабилизирующее и антиоксидантное действие	Кокрейновский обзор не подтвердил влияния на клинически значимые исходы [10]; педиатрические данные отсутствуют	Рутинное назначение не обосновано
Эссенциальные фосфолипиды	Встраивание в мембраны гепатоцитов	Качественные педиатрические рандомизированные исследования отсутствуют	Доказательных оснований для назначения нет
Адеметионин	Донор метильных групп, участие в транسمетилировании	Педиатрические данные ограничены единичными исследованиями	Возможно применение при внутрипечёночном холестазах по строгим показаниям
Растительные комплексы и БАД	Разнородные, часто неустоявшиеся механизмы	Эффективность не подтверждена; документирован собственный гепатотоксический	Применение у детей не рекомендуется

Возрастные особенности как фактор ограничения

Печень ребёнка не является уменьшенной копией печени взрослого: онтогенез изоферментов цитохрома P450 разнонаправлен — фетальный CYP3A7 замещается CYP3A4, CYP1A2 созревает позднее остальных, а у детей 1–6 лет клиренс ряда субстратов в пересчёте на массу тела превышает взрослый [3, 4]. Отсюда следуют недопустимость линейной экстраполяции взрослых доз и высокая вариабельность экспозиции; дополнительная лекарственная нагрузка у ребёнка с уже повреждённой печенью повышает риск нежелательных реакций [12].

Клинические ситуации с обоснованным вмешательством

Первая ситуация — холестатические заболевания. Урсодезоксихолевая кислота изменяет пул желчных кислот в сторону менее токсичных гидрофильных фракций и улучшает биохимические показатели; её применение при хроническом холестазе поддержано клиническими рекомендациями [6]. Вместе с тем Кокрейновский обзор при муковисцидоз-ассоциированном поражении печени не обнаружил достаточных доказательств влияния на клинически значимые исходы, что требует индивидуального взвешивания пользы и риска [5].

Вторая ситуация — НАЖБП. Основой лечения остаются снижение массы тела и коррекция питания; фармакотерапия рассматривается только при подтверждённом биопсией стеатогепатите [9]. Исследование TONIC (173 ребёнка 8–17 лет, 96 недель) не выявило превосходства витамина Е и метформина над плацебо по первичной конечной точке — стойкому снижению аланинаминотрансферазы (26%, 16% и 17% соответственно), однако витамин Е почти вдвое чаще приводил к разрешению стеатогепатита по данным биопсии [8]. Это несовпадение биохимического и морфологического ответа (диаграмма 1) объясняет, почему «нормализация трансаминаз» не может служить самостоятельной целью терапии.

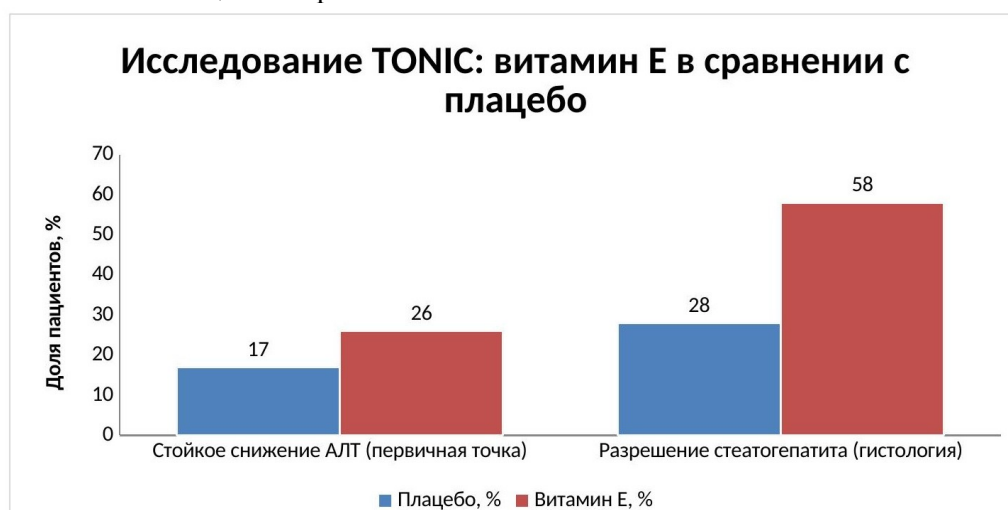


Диаграмма 1. Результаты исследования TONIC у детей с биопсийно подтверждённой НАЖБП: первичная биохимическая конечная точка и разрешение стеатогепатита.

Третья ситуация — острое лекарственное поражение печени. При передозировке парацетамола N-ацетилцистеин обладает доказанной эффективностью и должен вводиться максимально рано [7]; парацетамол остаётся одной из ведущих причин острой печёночной недостаточности у детей [13]. При идиосинкратическом поражении основным вмешательством является отмена причинного препарата, а специфическая «гепатопротекция» не имеет доказательной базы [14].

Безопасность: препарат как источник поражения печени

Наиболее парадоксальный аспект проблемы состоит в том, что средства, назначаемые для защиты печени, сами способны её повреждать. В проспективном исследовании DILIN доля поражений печени, обусловленных растительными средствами и биологически активными добавками, составила 15,5% и увеличивалась с течением времени, причём такие поражения протекали тяжелее, с большей частотой летального исхода и трансплантации [11]. Подобные средства не подлежат такому же контролю качества, как лекарственные препараты. Практическим следствием является необходимость активного расспроса родителей о приёме добавок, которые обычно не воспринимаются как лекарства и не сообщаются врачу.

Практические рекомендации

Назначению любого «гепатопротектора» должно предшествовать установление причины поражения печени: изолированное повышение трансаминаз — показание к диагностическому поиску, а не к эмпирической терапии. Обоснованными остаются три сценария: урсодезоксихолевая кислота при холестазе, N-ацетилцистеин при отравлении парацетамолом и витамин E при морфологически подтверждённом стеатогепатите. Растительные средства и добавки у детей применять не следует, а сопутствующую терапию необходимо пересмотреть с минимизацией лекарственной нагрузки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понятие «гепатопротекторная терапия» в педиатрии в значительной мере не обеспечено доказательствами. Подтверждённые показания ограничены урсодезоксихолевой кислотой при холестазе, N-ацетилцистеином при передозировке парацетамола и витамином E при биопсийно верифицированном стеатогепатите; для остальных групп качественные педиатрические данные отсутствуют. Возрастные особенности биотрансформации делают недопустимой экстраполяцию взрослых доз, а растительные средства сами являются существенной причиной поражения печени. Рациональная тактика — установление этиологии, устранение причинного фактора, модификация образа жизни при НАЖБП и отказ от эмпирических назначений с недоказанной эффективностью.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Anderson, E. L., Howe, L. D., Jones, H. E., Higgins, J. P. T., Lawlor, D. A., & Fraser, A. (2015). The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 10(10), e0140908. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140908>
2. Molleston, J. P., Fontana, R. J., Lopez, M. J., Kleiner, D. E., Gu, J., & Chalasani, N. (2011). Characteristics of idiosyncratic drug-induced liver injury in children: Results from the DILIN prospective study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 53(2), 182–189. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821d6cfd>
3. Kearns, G. L., Abdel-Rahman, S. M., Alander, S. W., Blowey, D. L., Leeder, J. S., & Kauffman, R. E. (2003). Developmental pharmacology — Drug disposition, action, and therapy in infants and children. *New England Journal of Medicine*, 349(12), 1157–1167. <https://doi.org/10.1056/NEJMra035092>
4. Hines, R. N. (2008). The ontogeny of drug metabolism enzymes and implications for adverse drug events. *Pharmacology & Therapeutics*, 118(2), 250–267. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.02.005>
5. Cheng, K., Ashby, D., & Smyth, R. L. (2017). Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(9), CD000222. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000222.pub4>
6. European Association for the Study of the Liver. (2009). EASL clinical practice guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *Journal of Hepatology*, 51(2), 237–267. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.04.009>
7. Heard, K. J. (2008). Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *New England Journal of Medicine*, 359(3), 285–292. <https://doi.org/10.1056/NEJMc0708278>
8. Lavine, J. E., Schwimmer, J. B., Van Natta, M. L., Molleston, J. P., Murray, K. F., Rosenthal, P., Abrams, S. H., Scheimann, A. O., Sanyal, A. J., Chalasani, N., Tonascia, J., Ünalp, A., Clark, J. M., Brunt, E. M., Kleiner, D. E., Hoofnagle, J. H., & Robuck, P. R. (2011). Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: The TONIC randomized controlled trial. *JAMA*, 305(16), 1659–1668. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.520>
9. Vos, M. B., Abrams, S. H., Barlow, S. E., Caprio, S., Daniels, S. R., Kohli, R., Mouzaki, M., Sathya, P., Schwimmer, J. B., Sundaram, S. S., & Xanthakos, S. A. (2017). NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 64(2), 319–334. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001482>
10. Rambaldi, A., Jacobs, B. P., & Glud, C. (2007). Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C virus liver diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007(4), CD003620. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003620.pub3>
11. Navarro, V. J., Barnhart, H., Bonkovsky, H. L., Davern, T., Fontana, R. J., Grant, L., Reddy, K. R., Seeff, L. B., Serrano, J., Sherker, A. H., Stolz, A., Talwalkar, J., Vega, M., & Vuppalanchi, R. (2014). Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network. *Hepatology*, 60(4), 1399–1408. <https://doi.org/10.1002/hep.27317>
12. Smyth, R. M. D., Gargon, E., Kirkham, J., Cresswell, L., Golder, S., Smyth, R., & Williamson, P. (2012). Adverse drug reactions in children — A systematic review. *PLOS ONE*, 7(3), e24061. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024061>
13. Squires, R. H., Shneider, B. L., Bucuvalas, J., Alonso, E., Sokol, R. J., Narkewicz, M. R., Dhawan, A., Rosenthal, P., Rodriguez-Baez, N., Murray, K. F., Horslen, S., Martin, M. G., Lopez, M. J., Soriano, H., McGuire, B. M., Jonas, M. M., Yazigi, N., Shepherd, R. W., Schwarz, K., ... Hynan, L. (2006).

Acute liver failure in children: The first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *Journal of Pediatrics*, 148(5), 652–658. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.12.051>

14. Chalasani, N. P., Maddur, H., Russo, M. W., Wong, R. J., & Reddy, K. R. (2021). ACG clinical guideline: Diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *American Journal of Gastroenterology*, 116(5), 878–898. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001259>