



# БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

## ПРИМЕНЕНИЕ УЛИПРИСТАЛА АЦЕТАТА В ГИНЕКОЛОГИИ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2018.44.64-70>



### А.А. СУХАНОВА

д. мед. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика  
ORCID: 0000-0001-7387-3994

### Ю.Н. МЕЛЬНИК

к. мед. н., заведующий отделением пренатальной диагностики Киевского городского центра репродуктивной и перинатальной медицины  
ORCID: 0000-0003-2525-1781

### А.Б. ГОРДИЧУК

к. мед. н.  
ORCID: 0000-0001-8588-7525

#### Контакты:

Суханова Аурика Альбертовна  
НМАПО им. П.Л. Шупика, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии  
04112, Киев, Дорогожичская, 9  
тел.: +38 (044) 205 49 46  
e-mail: [office@nmapo.edu.ua](mailto:office@nmapo.edu.ua)

### АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Безопасность лекарств является одной из основных составляющих безопасности пациентов. Глобальная безопасность лекарств зависит от сильных национальных систем, которые контролируют разработку и качество препаратов, сообщают об опасных последствиях и предоставляют точную информацию для их безопасного использования. Тщательная оценка рисков и преимуществ лекарственных препаратов проводится на протяжении всего времени существования лекарства, начиная со стадии предварительной оценки до использования пациентами. Глобальный обмен информацией о побочных эффектах укрепляет безопасность лекарств и может способствовать принятию своевременных политических решений для защиты безопасности пациентов в случае возникновения проблем. Нет ни одного лекарства, прием которого не был бы связан с риском. Все лекарства имеют побочные эффекты, некоторые из них могут быть смертельными. Однако многие побочные эффекты препаратов (в некоторых случаях до 60%) можно предотвратить [1].

Печени принадлежит ведущая роль в процессах биотрансформации лекарств, и она является первым органом, реагирующим на действие побочных эффектов от препаратов.

Лекарственные поражения печени (ЛПП, англ. DILI, drug-induced liver injury) – это морфологические и функциональные изменения печеночной ткани, вызванные приемом медикаментов или их неправильной дозировкой. Морфологические проявления лекарственных повреждений печени крайне разнообразны: фокальный некроз гепатоцитов, гранулематоз, мононуклеарно-эозинофильная инфильтрация, холестаз. ЛПП бывают цитолитические, холестатические, фибротические и сосудистые, отмечены также другие их проявления (фи-

броз, гранулематозные реакции, накопление пигментов и др.).

Специфические гистологические изменения при ЛПП отсутствуют. Имеет значение диспропорция между выраженностью патологических изменений в печени по сравнению с удовлетворительным общим состоянием больного, умеренными изменениями печеночных тестов. Информативным может быть отсутствие маркеров вирусной этиологии в сыворотке крови и ткани печени, исключение других причин холестаза (камни, опухоль), быстрый регресс заболевания после отмены лекарственного препарата.

Как правило, диагноз ЛПП устанавливается по клиническим и анамнестическим данным. Прижизненное морфологическое исследование печени у таких больных проводится редко, поэтому данные о структурных особенностях печеночной ткани при ЛПП не систематизированы и разрознены. Поскольку специфических морфологических признаков для многих вариантов ЛПП не существует, решающее значение при установлении правильного диагноза приобретает подробный лекарственный анамнез [2].

Особенности проявлений ЛПП во многом зависят от внешних и внутренних факторов. К внешним факторам относят: употребление алкоголя, одновременный прием нескольких препаратов, реакции на препарат в анамнезе, дозу, длительность и способ введения препарата, особенности его фармакокинетики и иммуногенность. К внутренним: женский пол, возраст старше 40 лет, беременность, ожирение, кахексию, сопутствующие хронические заболевания печени, почек, сердца. Например, у детей реакции на лекарства развиваются редко, за исключением случаев существенного превышения дозы препарата. У пожилых людей за счет замедления выведения лекарств из организма, из-за уменьшения объема печеночной паренхимы и снижения в ней кровотока риски ЛПП повышаются.

УДК 618.36-008.6-07-08:616.177-089.888.11

Поступление лекарственных препаратов и их метаболитов в печень осуществляется неспецифическим путем: посредством их диффузии из синусоидов через мембрану гепатоцитов. Обратная их диффузия затруднена ввиду связывания со специфическими внутриклеточными белками, осуществляющими перенос лекарственных препаратов в эндоплазматический ретикулум, где протекают основные процессы метаболизма. Выведение печенью принятых внутрь препаратов зависит от активности ферментов, которые их разрушают, печеночного клиренса, скорости печеночного кровотока и степени связывания с белками плазмы.

В развитии ЛПП задействованы сложные механизмы биохимических превращений и тканевых реакций. Метаболизм лекарств в печени осуществляется в три фазы. В первой фазе вследствие окислительных реакций образуются гепатотоксические метаболиты, которые являются более активными, чем сами лекарственные средства. Этим процессом руководит система цитохрома P-450, которая способна метаболизировать несколько препаратов. Связывание реактивных метаболитов со структурными белками может модифицировать их таким образом, что они становятся иммуногенными для собственного организма. Развитие аутоиммунных реакций в таких случаях также может привести к повреждению гепатоцитов с развитием дистрофии и некроза. Вторая фаза характеризуется связыванием (конъюгацией) продуктов печеночной биотрансформации лекарственных средств или их метаболитов с глутатионом, сульфатом, глюкуронидазой с формированием нетоксических гидрофильных полярных соединений, выводящихся из печени в кровь или желчь. Вещества с молекулярной массой свыше 200 кДа, как правило, выделяются с желчью. Низкомолекулярные вещества в большей степени выделяются с мочой. В третьей фазе происходит активный транспорт и экскреция биотрансформированных продуктов с желчью и мочой. Активность ферментов, метаболизирующих лекарства, увеличивается при злоупотреблении алкоголем, наличии хронических заболеваний печени. Кроме того, степень ферментной активности зависит от генетических факторов, предшествующей лекарственной терапии, а также характера взаимодействия одновременно применяемых препаратов.

### ЧТО ТАКОЕ ЛПП

#### *Можно ли предугадать воздействие на печень?*

Верификация ЛПП представляет собой сложную задачу. Подозрение на развитие ЛПП может возникнуть при увеличении в крови концентрации фермента аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 2–3 раза и выше, появлении желтухи сразу или в течение 3 месяцев от начала применения лекарственного препарата. Один препарат может поражать несколько органов и систем, а в клинической картине и данных лабораторных исследований могут преобладать признаки фоновых соматических заболеваний. Поэтому алгоритм диагностики ЛПП основывается на исключении целого ряда аутоиммунных и наследственных заболеваний, заболеваний желчевыводящих путей, вирусных гепатитов и алкогольных поражений.

С фармакологической точки зрения существует два типа ЛПП:

- поражение в результате прямой токсичности;
- идиосинкразическое поражение.

С клинической точки зрения ЛПП бывают следующие: острый, хронический, холестатический гепатиты, стеатоз и стеатогепатит, гранулематозный гепатит, гепатоваскулярные поражения и опухоли. Использование термина «лекарственное поражение печени» в МКБ-10 не предусмотрено, поэтому состояния, идентифицированные как «лекарственная идиосинкразическая болезнь печени» и «лекарственная токсическая болезнь печени», кодируются под грифом K71 – «токсические поражения печени» и далее с уточнением по клинико-морфологическим формам заболевания.

Прямая токсичность – это зависимость воздействия на печень лекарственного препарата от его дозы. Прямая токсичность предсказуема, ее можно спрогнозировать и, как правило, она развивается с малой задержкой после применения дозы, превышающей известный токсический порог. Повреждение прямо пропорционально вводимой дозе [25]. Гепатотоксины при прямой токсичности можно разделить на цитотоксические и холестатические. Однако прямым токсическим воздействием на гепатоциты обладают немногие лекарственные средства. Чаще речь идет о гепатотоксическом действии различных метаболитов лекарственных средств, возникающих в ходе их биотрансформаций под воздействием ферментных систем организма, образующихся преимущественно в первой фазе метаболизма лекарственных средств. Прямой токсичностью обладают парацетамол, тетрациклин, рифампицин, анаболические и контрацептивные стероиды, антиметаболиты, препараты для холецистографии и др.

Идиосинкразическое (факультативное) поражение печени – дозозависимое и непредсказуемое, обычно развивается при применении терапевтических доз любого лекарственного препарата. Повреждение не всегда пропорционально дозе, и время начала его клинического проявления может широко варьировать [25]. Характер изменений в печени определяется особенностями метаболических и иммунных реакций. Повреждающий эффект может выражаться в аллергических реакциях по типу гиперчувствительности, проявляющихся развитием гранулезного воспаления в печени и других аллергических реакций, которые сопровождаются лихорадкой, сыпью, эозинофилией.

Таким образом, прямое токсическое действие препарата всегда можно спрогнозировать и воспроизвести его эффекты в эксперименте на животных. Гепатотоксический эффект препаратов непрямого, идиосинкразического (факультативного) ЛПП, как правило, связан с индивидуальной чувствительностью, не зависит от дозы, не воспроизводится в эксперименте и часто становится неожиданностью для врача.

Существуют группы препаратов, которые потенциально опасны для печени и могут вызвать ее лекарственное поражение. Наиболее опасны для печени амоксициллин-клавулановые комбинации в антибиотиках, противотуберкулезные препараты, макролиды, особенно кетолиды

(14-членные макролиды): эритромицин, олеандомицин, рокситромицин, кларитромицин), производные триазола, ингибиторы обратной транскриптазы нуклеозидов, ингибиторы протеинкиназы, нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты класса фенилуксусной кислоты (диклофенак, ацеклофенак) и интерфероны. Улипристала ацетат (УПА) не входит ни в одну из терапевтических категорий лекарств, которые связаны с повышенным риском, так как молекула УПА не имеет структурного сходства с соединениями, которые могут индуцировать ЛПП [6]. В большинстве случаев каждому лекарственному веществу присущ определенный тип повреждения, однако ряд медикаментов может вызывать различные морфологические изменения в зависимости от индивидуальной чувствительности пациента. Если остановить действие препарата своевременно, т. е. наиболее быстро, то ЛПП можно блокировать, или оно будет минимальным даже в ситуациях с потенциально опасными для печени лекарственными препаратами.

Необходимо разграничивать ЛПП и токсическую передозировку лекарственных средств, связанную с преувеличением рекомендуемой дозы в несколько раз. Например, в США по 308 случаям острого поражения печени идиосинкразического лекарственного поражения ацетаминофеном зафиксировано только в 40 (13%) случаях, при этом передозировка составляла 120 (39%) случаев [16, 24, 20].

### **Эпидемиология ЛПП**

Эпидемиология ЛПП затруднена в связи с проблемами с диагностикой, установлением истинной причинно-следственной связи, несвоевременном информировании о случаях ЛПП с последующей недооценкой проблемы, отсутствием общих подходов к регистрации (в большинстве стран реестры отсутствуют, а в некоторых, наоборот, существует несколько национальных реестров). Наличие реестров, таких как шведский, французский и испанский, помогают в понимании проблемы. На суммарные статистические данные по ЛПП также влияет приверженность к назначению определенных лекарственных препаратов в конкретных странах. Так, число зафиксированных ЛПП может отличаться в странах Европы и Америки из-за разного количественного соотношения препаратов с различными рисками ЛПП. Например, в США назначают препарат ацетомифен чаще, чем в Европе, что определяет большее число случаев ЛПП в данной стране [18].

ЛПП составляет менее 1% случаев острого поражения печени, наблюдаемого гастроэнтерологами, но является наиболее распространенной причиной острой печеночной недостаточности в США и Европе с годовой заболеваемостью порядка 14–19 случаев на 100 тыс. жителей; в Соединенном Королевстве и Швеции (ретроспективные исследования) заболеваемость составляет 2–3 случая на 100 тыс. населения в год, а во Франции и Исландии – 13,9–19,1 на 100 тыс. в год (проспективные исследования) [7, 8, 20, 22].

### **Критерии диагностики ЛПП**

ЛПП – это обычно диагноз исключения, а менеджмент этого осложнения – немедленное прекращение действия препарата, который послужил причиной ЛПП, плюс поддерживающая терапия.

По данным Американской ассоциации гастроэнтерологии (The American Gastroenterological Association, AGA), при гепатоцеллюлярном поражении печени в первую очередь исключают: острый вирусный гепатит (HAV, HBV, HCV, HEV, CMV, EBV и HSV), аутоиммунный гепатит (AIH), сосудистые заболевания печени (синдром Бадда-Киари, ишемическая травма печени), болезнь Вильсона, а также холестатические гепатиты (первичный желчный холангит (PBC) и первичный склерозирующий холангит (PSC)) [4, 5, 12, 23].

ЛПП не имеют патогномичных (т. е. характерных только для них) морфологических признаков. Было бы странно, если бы они были, т. к. разные препараты имеют свои особенности метаболизма и фармакокинетики, действуют на разные структурные компоненты печеночной ткани. Поэтому биопсия печени не входит в перечень обязательных диагностических процедур для установления диагноза ЛПП: он может быть установлен и без проведения этого исследования при наличии соответствующих клинико-биохимических и анамнестических данных, тем более что признаки острого гепатита являются прямым противопоказанием к проведению пункционной биопсии. Однако при хроническом течении заболевания биопсия печени позволяет провести дифференциальный диагноз с другими хроническими диффузными заболеваниями печени, имеющими характерные морфологические проявления. Кроме того, биопсия печени выполняется при подозрении на лекарственное поражение, когда отмена препарата не приводит к улучшению состояния больного и этиология заболевания остается неясной.

Поэтому биохимическое обследование и подробный лекарственный анамнез – основа в диагностике ЛПП.

Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (The American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD), Центр оценки и исследования лекарственных средств Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA's Center for Drug Evaluation and Research) и Ассоциация исследователей и производителей фармацевтической продукции США (The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America) (CDER-PhRMA) предложили следующие биохимические критерии ЛПП: комбинированное повышение трансаминаз более чем в 3 раза и общего билирубина в 2 раза от верхней границы нормы (ВГН), что согласуется с рекомендациями известного исследователя ЛПП, основоположника «закона Хая» (Hu's law) Хаймана Циммермана (1970 г.) [14, 27]. Международная экспертная рабочая группа по ЛПП (2011) дает расширенные рекомендации: изолированное повышение концентрации АЛТ в крови более чем в 5 раз от ВГН, комбинированное повышение значений АЛТ более чем в 3 раза и общего билирубина в 2 раза от ВГН, комбинированное повышение содержания щелочной фосфатазы (ЩФ) более чем в 2 раза от ВГН и повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ,  $\gamma$ -GT). В особых случаях клинически значимый порог для трансаминаз и ЩФ может быть ниже [3]. В первую очередь рекомендуют определять АЛТ и ЩФ, аспартатаминотрансферазу (АСТ) и ГГТ рекомендуют исследовать, когда невозможно определить два первых показателя [21].

Основной рекомендованный FDA маркер ЛПП – это повышение уровня трансаминаз, свидетельствующее о гепатоцеллюлярном повреждении, которое в большинстве случаев является причиной смертности. Подъем ЩФ на фоне нормального или незначительного повышения трансаминаз – маркер обструкции желчных путей, в меньшей степени приводящей к летальному исходу [26].

В большинстве случаев для диагностики ЛПП в мире используют «закон Хая» (FDA DILI Guidelines, 2009 г.), где индикаторами ЛПП являются повышение в крови АЛТ и/или АСТ в 3 раза и общего билирубина в 2 раза от ВГН. Незначительное повышение АЛТ, АСТ (до 3 раз от ВГН) – это толерантный феномен и адаптационный ответ на действие лекарственного препарата [17].

Как известно, АЛТ и АСТ являются маркерами повреждения клеток печени, а повышение общего билирубина – это следствие гибели гепатоцитов. «Закон Хая» очень «чувствителен» в прогнозе рисков трансплантации печени или смертности на фоне развития ЛПП. Повышение АЛТ более чем в 3 раза и ЩФ в 2 раза – менее чувствительный маркер, но он также может быть использован при отсутствии основного заболевания печени. Повышение билирубина не используется как маркер ЛПП в случае его изолированного повышения (без увеличения уровней АЛТ и АСТ). Как правило, изолированное повышение билирубина (или в сочетании с незначительным увеличением АЛТ и АСТ менее чем в 2 раза) может указывать на начальные признаки холестаза. Важно отметить, что повышение АЛТ специфично для печени, а повышение АСТ может быть также связано с повреждениями скелетной или сердечной мышечной ткани (например, при инфаркте миокарда или при рабдомиолизе). Но эти состояния встречаются очень редко, и их тяжело спутать с ЛПП [6, 15].

Соотношение АЛТ/ЩФ  $\geq 5$  свидетельствует о преобладании цитолиза, АЛТ/ЩФ  $\leq 2$  – о преобладании холестаза, а значения АЛТ/ЩФ от 2 до 5 – о комбинированном поражении печени (табл. 1).

**Таблица 1.** Кратность повышения АЛТ, АСТ, ЩФ от показателей ВГН при различных типах ЛПП, разы

Тип ЛПП	АЛТ	ЩФ	АЛТ/ЩФ
Гепатоцеллюлярный	> 2	Норма	> 5
Холестатический	Норма	> 2	< 2
Смешанный	> 2	> 2	2–5

В то же время существуют определенные трудности в диагностике ЛПП, особенно холестатического, связанные с тем, что при незначительном уровне билирубинемии отмечается только транзиторное увеличение трансаминаз, а повышение ЩФ регистрируется не всегда, ее уровень часто остается в пределах нормальных значений. Пациентов беспокоит только кожный зуд. Поэтому ЛПП оценивается в комплексе: наличие факта приема препарата за короткий промежуток времени до появления симптомов и исчезновение симптомов после прекращения действия препарата. Однако даже в этом случае порой тяжело проследить причинно-следственную связь между приемом препарата и возникновением ЛПП, так как при иммуно-

логическом механизме ее развития после прекращения действия препарата симптомы могут сохраняться долгое время (месяцы, годы).

УПА уменьшает маточные кровотечения, размер миоматозных узлов и объем матки. Действительно, длительные курсы интермиттирующей терапии оказались эффективными, при этом значения эстрадиола сохранялись на уровнях средней фолликулярной фазы [9, 10].

Использование УПА в терапевтической дозе 5 мг (Эсмия (Esmya), Gedeon Richter PLC) было впервые разрешено в Европейском Союзе 23 февраля 2012 г. За этот период препарат был назначен более 765 тыс. пациенток. Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) объявило о временных ограничительных мерах при новом назначении Эсмии с февраля 2018 г., поскольку было зарегистрировано 5 случаев поражения печени (DILI). Комитет EMA по оценке рисков в сфере фармакологического надзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) впоследствии дал временные рекомендации, советуя врачам не брать новых пациентов или не начинать новые курсы лечения, а продолжить уже начатые при условии отсутствия воздействия на печень и должном контроле. В мае 2018 г. статус УПА как потенциального агента, который связан с ЛПП, не был подтвержден, но не был и полностью исключен. Поэтому на тот момент PRAC обнародовал рекомендации по минимизации рисков воздействия на печень, что позволило пациенткам возобновить лечение [11, 13].

Чтобы оценить безопасность Эсмии для печени, были проанализированы результаты всех клинических исследований УПА. У женщин, принимавших 5 мг УПА (терапевтическая доза), не было зафиксировано увеличения концентрации печеночных ферментов в крови на I и II этапе клинических исследований, поэтому причин для беспокойства не было. В III фазе исследований наблюдались отдельные временные непродолжительные повышения концентрации некоторых ферментов печени до, во время и/или после лечения у небольшого количества пациенток. Однако на данный момент нет никаких выводов, которые вызывали бы особую тревогу и озабоченность в отношении УПА [11, 13].

Итак, при анализе фаз I и II клинических испытаний не было обнаружено повышения АЛТ, АСТ, ГГТ даже при 10-кратном увеличении терапевтической дозы на короткий промежуток времени в I фазе и при 4-кратном – в фазе II. В III фазе клинических исследований (1556 пациенток, одна группа ежедневно принимала 5 мг УПА, вторая – 10 мг УПА, курс терапии составил до 8 упаковок в течение 3 месяцев лечения) преходящее повышение уровня АЛТ в 3 раза от нормы было отмечено только у 0,5% женщин (преимущественно у тех, которые принимали УПА в дозе 10 мг/сутки).

В дальнейшем исследования III фазы были разделены на серию испытаний, известных под общим названием PEARL, в которых оценивалась безопасность и эффективность использования УПА. В исследовании PEARL I у 3-х пациенток, принимавших 10 мг УПА, уровни АЛТ были в 3 раза выше ВГН и нормализовались к последующему визиту (через 6 месяцев). В исследованиях PEARL II и PEARL III не было от-

мечено повышения АЛТ ни в одной из групп вне зависимости от времени визита. Лишь у одной участницы PEARL III, получавшей 10 мг УПА, уровень АЛТ превысил ВГН более чем в 3 раза. Однако нельзя с уверенностью утверждать, что это однократное повышение только во время одного визита было связано с УПА, поскольку за 48 часов до визита женщина выпила 500 мл красного вина, а при двух повторных визитах через 1 и 2 недели трансаминазы были в норме. Всего повышение АЛТ или АСТ в 3 раза от ВГН было отмечено у 8 женщин, принимавших 10 мг УПА (не терапевтическая доза), еще у 2 пациенток, также принимавших 10 мг УПА, было отмечено 5-кратное повышение АЛТ или АСТ (табл. 2). В то же время у всех участниц исследования, принимавших УПА в терапевтической дозе (5 мг), уровень АЛТ или АСТ оставался в пределах нормы, без 3-кратного превышения [11, 13].

**Таблица 2. Результаты III фазы клинических испытаний УПА, абс. ч. (%) [11]**

Повышение уровня фермента в крови	5 мг УПА (n = 678)	10 мг УПА (n = 878)	АЛТ/ЩФ
АЛТ или АСТ > 3 x ВГН	0	8 (0,9)	> 5
АЛТ или АСТ > 5 x ВГН	1 (0,1)*	2 (0,2)	< 2
АЛТ или АСТ > 10 x ВГН	0	0	2–5

\* повышение уровня ферментов печени было нормализовано в начале исследования, пациентка была включена в исследование, во время которого концентрация ферментов печени не увеличивалась

К сожалению, некоторые пациенты, так же, как и принимающие любые другие препараты, могут попадать в группу риска по возникновению идиосинкратического ЛПП, однако в настоящее время нет доступных биомаркеров для идентификации таких пациентов. Учитывая 5 острых случаев поражения печени (0,00065%), зафиксированных на фоне безопасного применения препарата 765 тыс. пациентов, а также отсутствие ЛПП во время клинических исследований, можно предположить, что это очень редкое идиосинкратическое ЛПП.

## ПРОГНОЗ ПРИ ЛПП

Прогноз при ЛПП трудно поддается оценке и складывается из комплекса следующих факторов: свойства лекарственного препарата (химический состав и дозировка), наличие повышенной чувствительности организма к его компонентам, длительность приема и способ введения препарата. В тех случаях, когда удается вовремя распознать вызвавший лекарственное поражение препарат и отменить его прием до возникновения тяжелых органических изменений в печени, прогноз заболевания бывает благоприятным. Возникновение желтухи без признаков обструктивного компонента на фоне приема гепатотоксического препарата повышает риск неблагоприятного исхода, так как свидетельствует о неспособности гепатоцитов обеспечить процесс экскреции желчи. Макронодулярный цирроз может иметь место после однократного эпизода массивного токсического некроза гепатоцитов и встречается очень редко, поскольку такие состояния чаще заканчиваются летально в острую фазу заболевания. Микронодулярный цирроз может развиваться в результате малых по

интенсивности, но постоянно повторяющихся эпизодов токсического воздействия с мелкоочаговыми некрозами гепатоцитов либо хронического течения заболевания по цитолитическому или холестатическому типу. Возможно также развитие диффузного перигепатоцеллюлярного фиброза с появлением признаков портальной гипертензии, но без формирования гистологической картины цирроза печени.

Следует отметить, что изолированно ЛПП без сочетания с другими этиологическими факторами (вирусы, аутоиммунные заболевания) редко завершаются развитием цирроза печени [1].

Всегда необходимо прекратить прием препарата, когда АЛТ или АСТ повышены в 8 раз, в 5 раз на протяжении более двух недель, в 3 раза на фоне 2-кратного повышения общего билирубина или при повышении АСТ в 2 раза и протромбинового индекса (INR) в 1,5 раза при наличии клинических симптомов [26].

## ВЫВОДЫ

ЛПП зависят не только от формулы препарата, но и от состояния организма. Например, у людей старшего возраста и пожилых наблюдается снижение скорости выведения лекарств, подвергающихся биотрансформации (среди больных в возрасте старше 50 лет частота ЛПП составляет 40%, а в детстве встречается редко) [2].

Лекарственные реакции чаще развиваются у женщин, особенно во время беременности и при гормональных нарушениях, избыточном питании, при назначении нескольких препаратов одновременно, сопутствующих вирусных поражениях печени.

Поражения печени, обусловленные одним лекарственным средством, могут развиваться через различные патогенетические механизмы и иметь индивидуальные морфологические проявления у разных больных. Необходимо помнить, что острый лекарственный гепатит во многом напоминает острый вирусный гепатит, поэтому очень важно регулярно обследовать пациентов на гепатиты.

На данный момент отсутствуют какие-либо выводы, которые вызвали бы особую тревогу и озабоченность в отношении УПА. Механизм действия УПА отличается от других лекарственных препаратов, относящихся к группе селективных модуляторов прогестероновых рецепторов, предложенных ранее для терапии миоматозных узлов. УПА не имеет генерических аналогов в мире.

Молекула УПА была синтезирована на базе американского Национального института детского здоровья и развития человека (The National Institute of Child Health and Human Development), а в дальнейшем программа разработки препарата была продолжена швейцарской компанией PregLem. С 2012 г. препарат Эсмия, содержащий УПА, был зарегистрирован в качестве терапевтического средства для предоперационной подготовки пациенток с умеренными и тяжелыми симптомами миомы матки во всех странах Евросоюза и еще в 35 странах мира, не получив ни в одной стране отказа от перерегистрации. Эффективность и безопасность интермиттирующей терапии с применением препарата Эсмия были подтверждены в ходе исследования PEARL IV.

Эсмия входит в стандарты лечения ряда стран, в частности, Объединенного Королевства, где она применяется в терапии тяжелых маточных кровотечений (ТМК), а также Канады, где этот препарат используют в лечении миомы матки. Это особенно важно в украинских реалиях, так как, согласно приказу МЗ Украины №1422, международные протоколы можно внедрять для лечения в Украине. Например, в руководстве Национального института здоровья и усовершенствования помощи Объединенного Королевства (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) по лечению ТМК, пересмотренном в ноябре 2018 года, Эсмия указана как единственный препарат с подтвержденной эффективностью (т. е. польза от применения превышает риски) для консервативной терапии у женщин с миомой матки (диаметр узлов более 3 см) и ТМК и может быть рекомендована к применению до 4-х курсов при условии отсутствия противопоказаний со стороны печени и неизменения лабораторных показателей во время ее применения [19].

Эсмия внесена в формуляр лекарственных средств, утверждаемый МЗ Украины, Центральным формулярным комитетом МЗ Украины и ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины». Для минимизации возможных рисков повреждения печени были введены следующие рекомендации: препарат противопоказан пациенткам, имеющим заболевания печени; более одного курса терапии препара-

том Эсмия следует применять женщинам, которые не могут получить хирургического лечения; пациенткам, планирующим операцию, следует назначать только один курс терапии (предоперационный). Исследование функции печени должно быть проведено перед началом каждого курса лечения, ежемесячно в течение первых 2 курсов лечения и при появлении клинических показаний. Исследование функции печени также должно быть проведено через 2–4 недели после прекращения лечения. Применение Эсмии не следует начинать, если уровень АЛТ или АСТ превышает ВГН более чем в 2 раза, а если уровень АЛТ или АСТ превышает ВГН более чем в 3 раза, лечение следует прекратить.

УПА не относится к группам препаратов, вызывающих повышенный риск ЛПП. Молекула УПА не имеет структурных сходств с соединениями, перечисленными в таблицах потенциально опасных веществ для печени. УПА очень хорошо переносится, без каких-либо сигналов, связанных с повреждением печени во время клинических исследований, даже на фоне применения интермиттирующей терапии длительностью до 8 курсов включительно. Преимущества и безопасность УПА при миоме матки остаются очевидными. Действительно, в настоящее время нет других эффективных консервативных методов терапии, и УПА остается «помощником», а в некоторых ситуациях – и альтернативой хирургическим методам лечения при умеренных и тяжелых симптомах, связанных с фибромой.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Всемирная организация здравоохранения. Безопасность лекарственных средств: неблагоприятные реакции на лекарства. – Информационный бюллетень ВОЗ. – 2014. – № 293.
2. Хомерики, С.Г., Хомерики, Н.М. Лекарственные поражения печени: учеб. пособие для врачей / С.Г. Хомерики, Н.М. Хомерики. – М.: Форте Принт, 2012.
3. Khomeriki, S.G., Khomeriki, N.M. Drug-induced lesions of the liver: manual for doctors. Moscow. Forte Print (2012).
4. Aithal, G.P., Watkins, P.B., Andrade, R.J., et al. "Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury." *Clin Pharmacol Ther* 89 (2011): 806–15.
5. Björnsson, E., Talwalkar, J., Ttreeprasertuk, S., et al. "Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis." *Hepatology* 51 (2010): 2040–8.
6. Chalasani, N.P., Ayashi, P.H., Bonkovsky, H.L., et al. "ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury." *Am J Gastroenterol* 109 (2014): 950–66.
7. Chen, M., Susuki, A., Thakkar, S., et al. "The largest reference drug list ranked by the risk for developing drug-induced liver injury in humans." *Drug Discov Today* 21 (2016): 648–53.
8. De Abajo, F.J., Montero, D., Madurga, M., García Rodríguez, L.A. "Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study." *Br J Clin Pharmacol* 58 (2004): 71–80.
9. De Valle, M.B., Av Klinteberg, V., Alem, N., et al. "Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic." *Aliment Pharmacol Ther* 24 (2006): 1187–95.
10. Donnez, J., Dolmans, M.M. "Uterine fibroid management: from the present to the future." *Hum Reprod Update* 22 (2016): 1–22.
11. Donnez, J., Donnez, O., Matule, D., et al. "Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate." *Fertil Steril* 105 (2016): 165–73.
12. Donnez, J. "Liver injury and ulipristal acetate: an overstated tragedy?" *Fertil Steril* 110.4 (2018): 593–5. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.044
13. European Association for Stud of Liver. "EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease." *J Hepatol* 56 (2012): 671–85.
14. Fauser, B.C.J.M., Donnez, J., Bouchard, P., et al. "Safety after extended repeated use of ulipristal acetate for uterine fibroids." *PLoS One* 12 (2017): e0173523.
15. FDA Working Group. CDER-PhRMA-AASLD Conference 2000. Clinical white paper on drug-induced hepatotoxicity. FDA (2000).
16. Lammert, C., Einarsson, S., Saha, C., et al. "Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals." *Hepatology* 47 (2008): 2003–9.
17. Lee, W.M. "Acute liver failure in the United States." *Semin Liver Dis* 23 (2003): 217–26.
18. Lewis, J.H. "The adaptive response (drug tolerance) helps to prevent drug-induced liver injury." *Gastroenterol Hepatol (NY)* 8 (2012): 333–6.
19. Marrone, G., Vaccaro, F.G., Biolato, M., et al. "Drug-induced liver injury 2017: the diagnosis is not easy but always to keep in mind." *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 21 Suppl 1 (2017): 122–34.
20. National Institute for Health and Care Excellence. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. Clinical guideline [CG44] (2018).
21. Ostapowicz, G., Fontana, R.J., Schiodt, F.V., et al. "Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States." *Ann Intern Med* 137 (2002): 947–54.
22. Robles-Diaz, M., Garcia-Cortes, M., Medina-Caliz, I., et al. "The value of serum aspartate aminotransferase and gamma-glutamyl transpeptidase as biomarkers in hepatotoxicity." *Liver Int* 35 (2015): 2474–82.
23. Sgro, C., Clinard, F., Ouazir, K., et al. "Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study." *Hepatology* 36 (2002): 451–5.
24. Suzuki, A., Brunt, E.M., Kleiner, D.E., et al. "The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury." *Hepatology* 54 (2011): 931–9.
25. Vuppalanchi, R., Liangpunsakul, S., Chalasani, N. "Etiology of new-onset jaundice: how often is it caused by idiosyncratic drug-induced liver injury in the United States?" *Am J Gastroenterol* 102 (2007): 558–62.
26. Yoon, E., Babar, A., Choudhary, M., et al. "Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive update." *J Clin Transl Hepatol* 4 (2016): 131–42.
27. Zimmerman, H.J.; U.S. DHHS, FDA, CDER, CBER. Guidance for industry drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. USDHHS, FDA, CDER, CBER (2009).
28. Zimmerman, H.J. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. New York. Appleton-Century-Crofts (1978). □

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

### Применение улипристала ацетата в гинекологии

**А.А. Суханова**, д. мед. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика

**Ю.Н. Мельник**, к. мед. н., заведующий отделением пренатальной диагностики Киевского городского центра репродуктивной и перинатальной медицины

**А.Б. Гордйчук**, к. мед. н.

Печень – это основной орган, который принимает важное участие в биотрансформации лекарственных веществ в организме человека. Поэтому лекарственные поражения печени встречаются намного чаще, чем свидетельствует официальная медицинская статистика в разных странах и на разных континентах. Настоящее обстоятельство связано со множеством факторов: латентное течение лекарственных поражений печени, неадекватная трактовка клинической симптоматики и клинико-лабораторных показателей, недостаточно внимательное исследование анамнеза, отличающаяся частота применения различных препаратов в разных странах.

Лекарственные поражения печени – это поражения, которые связаны с применением фармакологических препаратов. Лекарственное поражение печени необходимо диагностировать как можно раньше, так как продолжающийся прием препаратов способен многократно усугубить тяжесть клинических проявлений и существенно повлиять на исход заболевания в целом. Кроме того, в этой связи важны и юридические аспекты, поскольку нераспознанное лекарственное поражение печени при продолжающемся приеме препарата, предположительно вызвавшего это поражение – предмет нередких профессиональных расследований.

Реакция печени на лекарство зависит от многих факторов: исходного состояния функции печени (уже имеющиеся заболевания печени в анамнезе), наследственности, пола, возраста, употребления алкоголя, приема других препаратов. При наличии этих факторов у пациентов существенно возрастает риск развития поражения печени, ассоциированный с приемом лекарственных препаратов, а если лекарственное поражение печени все же развивается, то прогноз его течения значительно ухудшается. Статистически достоверно более часто лекарственные поражения печени возникают у женщин. Один и тот же тип лекарственных препаратов может вызывать различные варианты поражения печени с точки зрения клинических и морфологических проявлений. Диагностика лекарственного поражения печени часто затруднена и требует от специалиста определенных навыков, касающихся не только необходимости тщательного сбора анамнеза пациента с развившимся заболеванием, но и хорошей ориентации в его клинических и морфологических проявлениях.

**Ключевые слова:** лекарственное поражение печени, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, ферменты печени, острый гепатит, хронический гепатит.

## БЕЗПЕКА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

### Застосування улипристала ацетату в гінекології

**А.А. Суханова**, д. мед. н., професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО ім. П.Л. Шупика

**Ю.М. Мельник**, к. мед. н., завідувач відділенням пренатальної діагностики Київського міського центра репродуктивної та перинатальної медицини

**А.Б. Гордйчук**, к. мед. н.

Печінка – це основний орган, який бере важливу участь у біотрансформації лікарських речовин в організмі людини. Тому лікарські ураження печінки зустрічаються набагато частіше, ніж про це свідчить офіційна медична статистика в різних країнах і на різних континентах. Ця обставина пов'язана з безліччю факторів: латентний перебіг лікарських уражень печінки, неадекватне трактування клінічної симптоматики і клініко-лабораторних показників, недостатньо уважне дослідження анамнезу, відмінна частота застосування різних препаратів в різних країнах.

Лікарські ураження печінки – це ураження, які пов'язані тільки із застосуванням фармакологічних препаратів. Лікарське ураження печінки необхідно діагностувати якомога раніше, оскільки тривалий прийом препаратів здатний у багато разів збільшити ризик погіршення клінічних проявів і суттєво вплинути на результат захворювань в цілому. Крім того, в зв'язку з цим важливі й юридичні аспекти, оскільки вчасно не діагностоване лікарське ураження печінки при прийомі препарату, що триває, ймовірно викликає ще більше ураження та є предметом частих професійних розслідувань.

Реакція печінки на ліки залежить від багатьох факторів: стану функції печінки (вже наявні захворювання печінки в анамнезі), спадковості, статі, віку, вживання алкоголю, прийому інших препаратів. За наявності цих факторів у пацієнтів значно зростає ризик розвитку уражень печінки, асоційованих з прийомом лікарських препаратів, а якщо лікарське ураження печінки все ж розвивається, то прогноз його перебігу стає значно важчим. Статистично достовірно лікарські ураження печінки є частішими в жінок. Один і той самий тип лікарських препаратів може викликати різні варіанти ураження печінки з погляду клінічних і морфологічних проявів. Діагностика цього стану часто утруднена і вимагає від фахівця певних навичок, які стосуються не лише необхідності ретельного збору анамнезу пацієнта із захворюванням, що розвинулося, але й хорошої орієнтації в його клінічних і морфологічних проявах.

**Ключові слова:** лікарське ураження печінки, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, ферменти печінки, гострий гепатит, хронічний гепатит.

## SAFETY OF DRUGS

### The use of ulipristal acetate in gynecology

**A.A. Sukhanova**, MD, professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, P.L. Shupik NMAPE

**Y.M. Melnyk**, PhD, head of the Department of Prenatal Diagnosis, Kyiv City Center of Reproductive and Perinatal Medicine

**A.B. Gordiychuk**, PhD

Liver is the main organ that plays an important role in the biotransformation of medicine in human body. Therefore, drug-induced liver injuries are much more common than official medical statistics show in different countries and on different continents. This circumstance is associated with many factors: the latent course of drug-induced liver injuries, inadequate interpretation of clinical symptoms and clinical laboratory parameters, insufficiently careful investigation of anamnesis, different frequency of use of various medicine in different countries.

Drug-induced liver injuries are lesions that are associated with the use of medicine. Drug-induced liver injuries must be diagnosed as early as possible, as the continued administration of medicine can repeatedly exacerbate the severity of clinical manifestations and significantly affect the outcome of the disease as a whole. In addition, legal aspects are also important in this regard, since an unrecognized drug-induced liver injury with continued use of this medicine that allegedly caused this injury is a matter of a frequent professional investigations.

The reaction of the liver on medicine depends on many factors: the initial state of liver function (already existing liver disease), heredity, gender, age, alcohol intake and other medicine. Presence of these factors in patients significantly increases the risk of development of liver injuries associated with taking medications, and if the drug-induced liver injury develops, the prognosis of its course will be heavier. Statistically-valid are frequent drug-induced liver injuries in women. The same type of medicine can cause different types of liver injuries in terms of clinical and morphological manifestations. Diagnostics of drug-induced liver injury is often difficult and requires from a specialist certain skills not only the necessity to carefully collect an anamnesis of a patient with a developed disease, but also a good orientation in his clinical and morphological manifestations.

**Keywords:** liver damage, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, liver enzymes, acute hepatitis, chronic hepatitis.