

## Медикаментозно зумовлені ураження печінки: принципи діагностики, патологічні зміни й підходи до лікування

**Резюме.** У роботі наведені дані щодо частоти розвитку медикаментозно зумовлених уражень печінки. Розглянуті патофізіологічні механізми змін, що відбуваються під впливом гепатотоксичних чинників. Лікарі повинні бути пильними щодо медикаментозно зумовлених уражень печінки, тому що раннє їх виявлення і своєчасне припинення прийому препарату можуть зменшити тяжкість гепатотоксичності. Прояви гепатотоксичності, викликані лікарськими засобами, істотно варіюють: від безсимптомного підвищення рівня ферментів печінки до тяжкої печінкової недостатності. Для правильної діагностики необхідні знання щодо високого ризику розвитку ускладнень при призначенні певних препаратів.

**Ключові слова:** гепатотоксичність; механізми токсичної реакції на ліки; парацетамол; гепатоцелюлярна недостатність; холестаза, цироз печінки; печінкова енцефалопатія

### Вступ

**Визначення:** медикаментозно зумовлені ураження печінки в англійській літературі позначаються як *Drug-Induced Liver Injury (DILI)*.

У розвинених країнах останнім часом відмічається зростання тривалості життя населення, збільшення чисельності старших вікових груп і, відповідно, людей, які страждають від хронічних захворювань, що потребують медикаментозної корекції. Досить часто серед осіб старшого віку є типовою ситуація, коли люди приймають по 2–3 і більше медикаменти (постійно або тривалий період). Нерідко в цих осіб наявні супутні захворювання печінки, шкідливі звички тощо. Серед осіб молодого й середнього віку також трапляються випадки безконтрольного самолікування і прийому медикаментів, денна й курсова доза яких можуть бути перевищеними. Це спричиняє порушення функції печінки, що клінічно може проявлятися гострим або хронічним перебігом різного ступеня тяжкості (від безсимптомного зростання рівня трансаміназ до тяжких декомпенсованих гепатитів, що потребують трансплантації

печінки, а в разі неможливості проведення даної операції закінчуються фатально).

Слід підкреслити, що ураження печінки внаслідок впливу медикаментів не завжди є отруєнням через передозування медикаментів [1]. Створені спеціальні медичні центри, у яких вивчаються наслідки впливу лікарських засобів на печінку й спотворені реакції печінки на медикаментозні середники.

### Епідеміологія

Про серйозність проблеми свідчать деякі статистичні дані. В Україні медикаментозні ураження печінки становлять 50 % у загальній структурі гострої жовтяниці, вони є основною причиною гострої печінкової недостатності, і саме через них найчастіше відбувається відкликання й вилучення препаратів з обігу. У загальній структурі побічних ефектів від прийому препаратів гепатотоксичність становить 10 %.

У США приблизно 2000 випадків гострої печінкової недостатності реєструється щорічно, із них понад 50 % припадає на медикаменти (39 % — аце-

тамінофен (парацетамол), 13 % — реакції ідіосинкразії в результаті дії інших ліків).

За останніми даними [10], понад 900 препаратів, токсичних речовин і продуктів на основі трав викликають ушкодження печінки. При цьому медикаменти є причиною 20–40 % випадків серйозної печінкової недостатності. Близько 75 % ідіосинкратичних реакцій на прийом препаратів призводять до трансплантації печінки або смерті.

Про серйозність проблеми свідчить створення 5 центрів вивчення й менеджменту проблеми DILI, що розташовані в Північній Кароліні, Індіані, Сан-Франциско, Мічигані та Коннектикуті.

Розроблені протоколи для ретроспективних і перспективних досліджень захворювань печінки.

На підставі результатів ретроспективного дослідження укладається реєстр пацієнтів, які приймали один із 4 специфічних медикаментів з 1994 року й у яких пізніше розвинулися пошкодження печінки. Цими 4 препаратами є ізоніазид, фенітоїн, вальпроєва кислота й клавуланова кислота/амоксцилін.

Дані медикаменти були обрані тому, що вони широко призначаються, а ураження печінки в результаті їх прийому дають певну клінічну картину.

Протягом останніх кількох років Управління з контролю за продуктами та ліками США (FDA) вилучило з ринку 2 препарати після реєстрації певної кількості випадків виникнення тяжких пошкоджень печінки: бромфенак і троглітазон. Бромфенак (Duract), нестероїдний протизапальний препарат, з'явився на ринку у 1997 р. як аналгетик короткої дії для ортопедичних пацієнтів. Цей препарат було рекомендовано застосовувати менше від 10 днів, але пацієнти приймали його довше. Це спричинило більше ніж 50 випадків тяжкого пошкодження печінки, а препарат довелося відкликати в 1998 році. Троглітазон (резулін) почав застосовуватися з 1997 р. як антидіабетичний агент. Але за 3 роки було зареєстровано понад 90 випадків гепатотоксичності, що спричинило виведення цього препарату з обігу [8].

## Потенційно небезпечні препарати

Існують певні лікарські засоби, які з великою ймовірністю пошкоджують печінку [9]:

— *препарати, що мають знеболювальний/протизапальний ефект*: ацетамінофен/парацетамол; нестероїдні протизапальні засоби — напроксен, ібупрофен;

— *анаболічні стероїди, антибіотики*: препарати групи метилтестостерону, еритроміцин, амоксицилін/клавуланат, тетрацикліни (доксциклін, міноциклін, тетрациклін);

— *антипсихотичні ліки*: рисперидон, хлорпромазин;

— *статини, протигрибкові*: тербінафіл, кетоконазол;

— *антигіпертензивні*: лізіноприл, каптоприл, метилдопа;

— *протизапальні засоби, антидепресанти*: сертралін, флуоксетин, бупропіон;

— *протисудомні*: фенобарбітал, карбамазепін, фенітоїн;

— *препарати з трав* (чай тощо), *препарати для схуднення, наркотичні й психотропні* (кокаїн, амфетамін, метамфетамін, героїн, інгальянти тощо).

Небезпека полягає в тому, що навіть у терапевтичних дозах ці препарати можуть стати причиною розвитку гепатопатії різного ступеня тяжкості. Описані випадки, коли навіть двократний прийом терапевтичних доз парацетамолу призводив до гострої печінкової недостатності.

Значну роль у розвитку уражень печінки при прийомі певних середників відіграє преморбідний стан пацієнта.

Коморбідні стани, що сприяють ураженню печінки при прийомі медикаментів:

— *наявність захворювань печінки* (у тому числі гепатитів В, С, цирозу, хронічних гепатитів, жирової інфільтрації печінки);

— *вживання алкоголю* (як хронічний алкоголізм, так і спорадичне вживання разом з ліками групи ризику);

— *вживання наркотичних та інших психотропних препаратів*;

— *вагітність, дитячий/підлітковий вік*;

— *генетично зумовлені реакції постраждалого на медикаменти*;

— *прийом декількох медикаментів одночасно*;

— *зайва вага*;

— *монотерапія медикаментом із перевищенням рекомендованого терміну прийому*;

— *стать* (є дані, що жінки більш схильні до розвитку DILI);

— *расові особливості*: доведено, що афроамериканці й латиноамериканці більш чутливі до прийому ізоніазиду внаслідок генетично зумовленого зниження активності цитохрому Р-450;

— *пацієнти зі СНІДом і ті, які страждають від недоїдання*, можуть більш сильно реагувати на лікарські засоби через низькі запаси глутатіону.

## Механізми токсичної дії медикаментів

Виділяють три основні групи реакцій: безпосередній дозозалежний вплив препаратів на гепатоцити; ідіосинкратичні реакції на лікарські засоби; опосередкована лікарськими засобами імунна відповідь (медикаментозна алергічна реакція).

Розглянемо їх докладніше:

I. *Прямий дозозалежний вплив ліків на печінку*. Пошкодження може бути викликане самим препаратом або метаболітом, що діє прямо чи опосередковано. Ацетамінофен є класичним прикладом препарату, що діє як гепатотоксин у супертерапевтичних дозах. Іншим класичним прикладом є тетрахлорид вуглецю.

II. *Ідіосинкратичні реакції на лікарські засоби*. Згідно з визначенням, *ідіосинкразія* — це генетично зумовлена атипова реакція на певні речовини (у

тому числі небілкової природи). Часто виникає після першого контакту з подразником. Щодо лікарської ідіосинкразії існує думка, що це патологічна реакція на певний лікарський препарат, яка характеризується різким підвищенням чутливості хворого до відповідного чинника з надзвичайно сильним і/або тривалим ефектом. В основі лікарської ідіосинкразії лежить поліморфізм білків і ферментних систем, що є наслідком поліалелізму відповідних генів. Порушення обміну, що зумовлюють зміну чутливості до фармакологічного агента, можуть бути пов'язані як із недостатністю певного ферменту (в більшості випадків), так і з надлишковою його активністю в організмі. Обидва види порушень виникають унаслідок генних мутацій, які при мутації структурного гена викликають синтез структурно зміненого ферменту, що призводить або до дефектів каталітичних властивостей ферменту, або до зменшення його стабільності. У першому випадку кількість ферменту в організмі може відповідати нормальному рівню, однак його активність буде зниженою; у другому випадку збільшення швидкості розпаду функціонально нормального ферменту призведе до того, що швидкість ферментної реакції виявиться меншою порівняно з нормою. При мутації регуляторних генів виникає зміна концентрації активаторів або інгібіторів даного ферменту внаслідок мутації інших генів.

На сьогодні описані деякі спадкові дефекти обміну, що зумовлюють лікарські ідіосинкразії. При цьому може спостерігатися посилення ефекту препарату й підвищення його токсичності.

Ідіосинкратичні реакції на лікарські засоби можуть бути поділені на дві групи: 1) *реакції гіперчутливості*, або *імуноалергічні*; 2) *метаболічно-ідіосинкратичні*. Реакція на фенітоїн є класичною реакцією гіперчутливості. Відповідь характеризується лихоманкою, висипом, еозинофілією і є реакцією, пов'язаною з імунітетом, із типовим коротким періодом латентності від 1 до 4 тижнів. Реалізація *метаболічно-ідіосинкратичних реакцій* відбувається через дію непрямих метаболітів медичного препарату, що приймається. Частота відповіді є змінною, вона може наставати в період від тижня і до одного року [5].

III. *Імунозумовлені uszkodження печінки*. У деяких випадках пошкодження клітин печінки може відбуватися у формі автоімунного гепатиту. *Активізація цитолізу Т-клітин*: ковалентне зв'язування препарату з ферментом Р-450 діє як імуноген, активуючи Т-клітини й цитокіни, і стимулює багатогранну імунну відповідь.

Клінічно може виникнути пошкодження гепатоцелюлярних структур, що проявляється цитолітичним синдромом і холестазом. У більшості досліджених випадків при припиненні прийому препарату клінічний прогноз був добрий. Наявні діагностичні інструменти для підтвердження імунної опосередкованої травми печінки залишаються дуже обмеженими й включають тестування лімфоцитів на їх трансформацію [4].

Наявність ознак і симптомів гіперчутливості дає переконливі докази того, що пошкодження печінки є імунологічно опосередкованим. Важливими елементами визначення імуноалергічного гепатиту є: поява першої симптоматики від моменту початку лікування у термін менше від 8 тижнів; при повторному курсі даного медикаменту час може скоротитися до 2–3 днів. Характерні: наявність висипу (зберігається, як правило, 2–3 дні); лихоманка (іноді  $> 38,5$  °C), що зберігається до 3 днів; еозинофілія ( $> 7$  % або  $> 500$  клітин/мкл) чи атиповий лімфоцитоз ( $> 5$  % або  $> 500$  клітин/мкл) у пробах крові, взятих протягом 2 тижнів від початку лікування причинним медикаментом [7].

Досить часто вищевказані механізми розвитку uszkodження печінки поєднані, що утруднює діагностику й вибір ефективної схеми лікування.

### Патофізіологічні варіанти медикаментозно зумовленого пошкодження печінки

#### *Гостре гепатоцелюлярне пошкодження:*

— *розрив гепатоцитів*: ковалентне зв'язування препарату з внутрішньоклітинними білками може спричинити зниження рівня аденозинтрифосфату, що призводить до порушення функції актину. У результаті пошкодження цілісності актинових фібрил на поверхні гепатоцитів утворюються бульбашки й відбувається розрив мембрани;

— *мітохондріальний зрив*: деякі препарати гальмують роботу мітохондрій шляхом подвійного впливу на продукцію енергії бета-окислення шляхом інгібування синтезу нікотинамідаденіндинуклеотиду й флавінового аденіндинуклеотиду, що призводить до зниження продукування АТФ.

Прояви гострої травми печінки можуть варіювати від плямистого некрозу до небезпечної печінкової недостатності. Зміни в структурі печінки при плямистому некрозі нагадують такі, що властиві класичному вірусному гепатиту, і включають усі зони печінкової часточки. Гепатоцелюлярне uszkodження проявляється дегенерацією мембран гепатоцитів, апоптозом, часто поєднаним із тканинною інфільтрацією еозинофілів. Активізація апоптотичних шляхів за рахунок дії  $\alpha$ -фактора некрозу пухлини Fas може викликати запуск каскаду міжклітинних каспаз, що призводить до програмування загибелі клітин.

Характерне пошкодження центральних часточок, жовчних проток, синусоїдів тощо. До препаратів, під дією яких відбуваються подібні зміни, належать галотан, фенілбутозон, індометацин і дисульфірам. Субмасивний некроз, як впливає з назви, може пошкоджувати перипортальну або центральну зону часточки. Подібні зміни спостерігаються при впливі сульфату заліза, фосфору, кокаїну. Центральний некроз характерний для дії ацетамінофену, галотану, метоксифлурану, тровафлорасину, кетоконазолу, дигідралазину, такрину й отруєння аманітальними грибами. Досить часто

субмасивний некроз переходить у масивний і стає причиною смерті [10, 11].

**Хронічні гепатоцелюлярні пошкодження** можуть проявлятися в багатьох формах:

1. **Накопичення пігменту.** Збільшення пігменту ліпофузину в клітинах печінки характерне для впливу фенотіазинів, фенацетинів, амідопірину тощо. Накопичення гемосидерину в клітинах печінки може бути результатом надмірного прийому заліза або терапії парентеральною формою заліза в пацієнтів, які проходять процедуру гемодіалізу.

2. **Стеатоз, стеатогепатит і фосфоліпідоз.** Накопичення жирових включень у гепатоцитах при *стеатозі* варіює від середніх і великих крапель (макроевезикулярний стеатоз) до дрібних невеликих включень (мікроевезикулярний стеатоз). Згідно з рекомендаціями Американської асоціації з вивчення хвороб печінки (AASLD), для постановки діагнозу неалкогольної жирової хвороби печінки необхідно, щоб частка жиру в печінці становила як мінімум 5–10 % від її сумарної ваги. У клінічній практиці з цією метою використовують визначення відсотка «навантажених» жиром гепатоцитів при аналізі біоптату печінки за допомогою світлової мікроскопії.

Мікроевезикулярний стеатоз спостерігається в осіб з алкогольним анамнезом, при лікуванні аспірином, вальпроєвою кислотою, амідароном, піроксикамом, ставудином, диданозином, невірапіном і високими дозами тетрацикліну. Речовини й препарати, що можуть викликати макроевезикулярний стеатоз, включають алкоголь, кортикостероїди, метотрексат, міноциклін, ніфедипін, він може розвинутися при парентеральному харчуванні тощо.

*Стеатогепатит* часто асоціюють із прийомом амідарону, ніфедипіну, синтетичних естрогенів і диданозину.

*Фосфоліпідоз* спричиняє накопичення лізосомальних фосфоліпідів унаслідок інактивації лізосомальних фосфоліпаз препаратами, що застосовуються для лікування. Загальними причинами є прийом амідарону, повне парентеральне харчування, застосування триметоприму/сульфаметоксазолу тощо.

3. **Фіброз і цироз печінки.** У більшості випадків реакції на пероральний прийом медикаментів, що відзначаються незначною й середньою тяжкістю, відбувається відновлення, значний фіброз відсутній. Прийом будь-якого препарату, що викликає субмасивне пошкодження гепатоцелюлярних структур, може супроводжуватися фіброзом і цирозом. Проте деякі агенти спричиняють збільшення осадження колагену з мінімальними або відсутніми ознаками некрозу чи запалення. Чинники, що зумовлюють фіброз, включають такі медикаменти і стани, як метотрексат, гіпервітаміноз А, вінілхлорид, торотраст, тривалий прийом героїну. Довготривала терапія метотрексатом, тиринафеном, пергексиліном, еналаприлом і вальпроєвою кислотою може призвести до цирозу [10, 11].

#### 4. Холестаза:

— *гострий холестаза.* Холестаза визначається як зменшення витоку жовчі внаслідок зменшення секреції або обструкції біліарного дерева. Часто пов'язаний із порушенням *функції транспортних білків:* препарати, що впливають на транспортні білки в канальцевій мембрані, можуть переривати потік жовчі. Втрата ворсинок жовчних протоків і порушення функції транспортних насосів, у яких бере участь асоційований білок 3, запобігають виведенню білірубину, викликаючи холестаза. Також токсичні метаболіти, що виділяються в жовч, можуть спричинити пошкодження епітелію жовчної протоки.

Якщо приєднується пошкодження структур печінки, запальні процеси, це свідчить про розвиток холестатичного гепатиту. Гістологічні дослідження показують наявність апоптотичних тіл, невеликі вогнища некрозу і, рідше, вакуолізацію центральних часточок з зонами некрозу або без нього. Жовч накопичується в цитоплазмі клітин печінки, канальців і клітин Купфера. Препарати, що викликають чисту холестатичну реакцію, включають анаболічні стероїди (наприклад, метилтестостерон, оксиметолон, флуоксиместерон) і контрацептивні стероїди. До медикаментів, що можуть викликати холестатичний гепатит, відносять еритроміцин, азитроміцин, ципрофлоксацин, офлоксацин, ранітидин, циметидин, фенітоїн, солі золота тощо. Внутрішньопечінковий холестаза може супроводжуватися гострим холангітом і спостерігається в пацієнтів, які приймають хлорпромазин, алопуринол, хлорпропамід та гідралазин;

— *хронічний холестаза.* Гістологічні дослідження верифікують хронічне портальне запалення й дегенерацію жовчної протоки. У більшості випадків холестазу, спричиненого медикаментами, спостерігається швидке клінічне й біохімічне відновлення після відміни призначеного препарату. Проте приблизно в 1 % пацієнтів можуть і надалі реєструватися аномальні результати тестів печінки, а в деяких відбувається прогресивне погіршення до стану, що нагадує первинний біліарний цироз. Причиною внутрішньопечінкового холестазу можуть стати хлорпропамід, амоксицилін/клавуланат, триметоприм/сульфаметоксазол, карбамазепін. При прийомі флоксуридину можливе виникнення внутрішньопечінкового й позапечінкового холестазу.

5. **Гранулематозний гепатит.** Епітеліальні гранульоми утворюються в перипортальній або портальній ділянках. Ці взаємодії, як правило, є минулими й не викликають надалі жодних наслідків. Причиною утворення епітеліальних гранульом можуть стати сульфаниламід, сульфонілсечовина, фенітоїн, хінідин і гідралазин. Довготривале використання мінерального масла при запорах може викликати утворення ліпогранульом. Відомо, що застосування алопуринолу може спричинити гранульоми з фібриновим кільцем, тоді як солі золота можуть призвести до утворення ліпогранульом із чорним пігментом.

Прийом карбамазепіну також є поширеною причиною гранулематозного гепатиту.

6. *Автоімунний гепатит*. Гістологія виявляє активні некрозоzapальні ураження з наявністю великої кількості плазматичних клітин. Жінки страждають частіше, ніж чоловіки. Автоімунний гепатит маніфестує як стомлюваність, анорексія, втрата ваги, жовтяниця, асцит, портальна гіпертензія, гепатомегалія й спленомегалія. Серологічні тести можуть бути позитивними для антинуклеарних антитіл, антигладком'язових антитіл або фактора еритематозного вовчака з підвищеним рівнем гамма-глобуліну. Прикладами загальноприйнятих лікарських засобів, що зумовлюють подібні клінічні прояви, є метилдопа, міноциклін, нітрофурантоїн, дигідралазин, лізиноприл, сульфаніламіди й тразодон [2].

7. *Судинні ураження*. Препарати та їх метаболіти можуть стати причиною пошкодження будь-якого компонента печінки, включно із синусоїдами, печінковими венами й печінковими артеріями. Азатприн асоційовано з печінковою венозною хворобою в пацієнтів із пересадкою нирок, трансплантацією кісткового мозку й тривалою терапією при запаленні кишечника. Алкоголь, надлишок вітаміну А, флоксуридин і дакарбазин можуть призвести до венозного захворювання з некрозом ацинарної зони або без нього. Препарати на основі трав'яного чаю (алкалоїди) можуть викликати гострий асцит, швидке збільшення ваги, біль у животі й гепатомегалію. Ці зміни часто минулі, але іноді можуть призводити до серйозних наслідків. Пероральні контрацептиви можуть спричинити вогнищеву синусоїдальну дилатацію.

8. *Неопластичні ураження*. Фокальна вузлова гіперплазія й гепатоцелюлярні аденоми добре описані з моменту появи оральних контрацептивних стероїдів. Ці агенти часто пов'язують з виникненням злоскісних печінкових новоутворень, включно з ангіосаркомою при тривалому прийомі вінілхлориду й діоксиду торію [7, 8].

## Клінічні прояви

Клінічні прояви поліморфні й можуть варіювати від безсимптомного перебігу (наприклад, при транзитному підвищенні титру трансаміназ) до фульмінантного гепатиту, що призводить до необоротних ушкоджень печінки та смерті.

*Безсимптомне підвищення титру амінотрансфераз*. Деякі лікарські препарати викликають безсимптомне підвищення ензимів печінки, яке не прогресує, незважаючи на постійне використання препарату.

У 50 % пацієнтів, які отримують такрин при хворобі Альцгеймера, реєструється підвищений рівень ферментів, що рідко збільшується до небезпечних цифр.

Подібна толерантність також спостерігається у 25–50 % пацієнтів, які приймають такі лікарські засоби, як метилдопа або фенітоїн.

Для початку захворювання типове зменшення дезінтоксикаційної спроможності печінки, що проявляється загальною симптоматикою при помірних ураженнях:

- швидка втомлюваність, зменшення працездатності;
  - втрата апетиту, нудота, час від часу — блювання;
  - підвищення температури тіла, як правило, до субфебрильних цифр;
  - пригнічення імунної системи (за винятком випадків автоімунних гепатитів) характеризується частими інфекційними захворюваннями (інфекції дихальних шляхів, нирок, сечовивідних шляхів, інфекційні ураження шкіри тощо);
  - характерні холестатичні зміни проявляються темним кольором сечі, знебарвленням випорожнень, іктеричністю склер, жовтяницею;
  - типові при гострому процесі біль у правому підребер'ї, відчуття важкості в цій ділянці, збільшення розміру печінки (як пальпаторно, так і при ультразвуковому дослідженні);
  - при тривалому/хронічному перебігу захворювання можуть приєднуватися розширення периферичних судин шкіри з утворенням типових «зірочок», специфічна мережа розширених поверхневих підшкірних вен на передній черевній стінці («голова Медузи») при портальній гіпертензії;
  - набряк нижніх кінцівок (характерний для гіпопротеїнемії).
- Тяжкі декомпенсовані гострі й хронічні стани характеризуються:

- асцитом, полісерозитом, розширенням вен стравоходу (також при портальній гіпертензії);
- печінковою енцефалопатією (від прихованої енцефалопатії, що виявляється спеціальними тестами, до печінкової коми);
- набряком головного мозку;
- порушенням гемостазу, яке проявляється геморагіями й синцями на шкірі, особливо в місцях ін'єкцій, у найбільш загрозливій ситуації — кровотечами, що можуть стати фатальними;
- гострою дихальною недостатністю (набряк мозку, дисметаболичні розлади, полісерозит), яка не залишає вибору щодо переведення хворих на штучну вентиляцію легень;
- гепаторенальним синдромом, до якого долучаються явища ниркової недостатності.

## Встановлення діагнозу

Ретельно збирається анамнез. Акцентується увага на можливому прийомі медикаментів, які пацієнт міг застосовувати самостійно, без призначення лікарем, шкідливих звичках. Уважно враховується прийом алкоголю, особливо на тлі вживання ліків, наркотичних засобів, попередні захворювання печінки (інфекційні гепатити, токсичні ураження, калькульозний холецистит тощо). Уточнюється режим вживання призначених ліків: чи не перевищувалася денна й курсова доза. Виключаються

інфекційні захворювання, що вражають печінку. Вивчається симптоматика. Звертається увага на забарвлення склер, шкірних покривів, колір сечі, випорожнень, збільшення печінки.

Широко застосовуються інструментальні обстеження: ультразвукова діагностика, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, ендоскопія стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки. У складних випадках застосовується біопсія печінки.

Вагомим підґрунтям для встановлення діагнозу є результати лабораторного обстеження (клінічні й біохімічні, а за необхідності — й імунологічні). Визначається активність ферментів печінки, досліджуються білірубін, білкові фракції, коагулограма.

У випадку призначення монотерапії встановлення діагнозу DILI може бути відносно простим. При призначенні кількох медикаментів становить проблему вирахувати конкретний чинник, що зумовив пошкодження печінки. Необхідно оцінити дозу, шлях введення, тривалість, попереднє введення й використання будь-яких супутніх ліків, включно з безрецептурними ліками й травмами. Слід знати, чи пацієнт приймав подібний препарат раніше.

Тривалість латентності ідіосинкратичних реакцій на ліки дуже змінюється; отже, важливим є отримання інформації щодо кожного препарату, який потрапив до організму протягом останніх 3 місяців. Подібні реакції зазвичай розвиваються у період від 5 до 90 днів [5].

Позитивна відповідь на лікування характеризується зниженням рівня трансаміназ у сироватці на 50 % протягом 8 днів після припинення застосування причинного препарату.

## Першочергові дії

Якщо існує підозра на спричинення патологічної симптоматики певним медикаментом, він повинен бути терміново відмінений. У зв'язку з поліморфним перебігом DILI стандартного лікування не існує.

Лікування в основному ґрунтується на симптоматиці. Якщо доведений патологічний вплив *парацетамолу*, на ранніх стадіях захворювання призначається *N-ацетилцистеїн*. Він стимулює утворення глутатіону в печінці й запобігає розвитку некрозу гепатоцитів. Він ефективний, якщо ця терапія розпочата не пізніше від 10–12 год після прийому препарату; після 16–20 год ефект сумнівний.

Призначають перорально (140 мг/кг і далі по 70 мг/кг кожні 4 год протягом 3 днів) або в/в (300 мг/кг протягом 20 год, половина дози — протягом перших 15 хв). При застосуванні *N-ацетилцистеїну* протипоказані антигістамінні препарати, глюкокортикоїди, фенобарбітал, етакринова кислота. *L-карнітин* є потенційно корисним у випадках токсичної дії *вальпроату*. Доречно призначення препаратів, що покращують знешкодження аміаку в орнітиновому циклі синтезу сечовини, зв'язування аміаку в нетоксичний глутамін, а також сприяють виведенню аміаку з центральної нервової системи та його екскреції

з організму. Існують рекомендації щодо призначення ліпоєвої ( $\alpha$ -тіоктової) кислоти. Ліпоєва кислота є коферментом, що бере участь в окислювальному декарбокисилуванні пірвіноградної кислоти (у складі пірватдегідрогенази) та інших  $\alpha$ -кетокислот, відіграє важливу роль у процесі утворення енергії в клітині, регулюванні ліпідного й вуглеводного обміну, має ліпотропний ефект, впливає на обмін холестерину, покращує функцію печінки, проявляє детоксикаційну дію при отруєнні солями важких металів та інших ендо- й екзотоксинів.

Нестача або порушення обміну ліпоєвої кислоти внаслідок інтоксикації або надмірного накопичення деяких продуктів розпаду (наприклад, кетонових тіл) веде до порушення аеробного гліколізу. Вона також сприяє регенерації тканин.

При *порушенні гемостазу*, що проявляється крововиливами навколо в/в і в/м ін'єкцій, подовженням згортання крові після травматичних медичних маніпуляцій, з'являється суттєва загроза розвитку кровотечі. При цьому слід встановити причину порушення згортання крові. Подекуди це може бути тромбоцитопенія, але частіше причиною є дефіцит факторів згортання крові, що переважно синтезуються в печінці. Для профілактики розвитку кровотеч призначаються гемостатики й середники, що покращують гемостаз. Це транексамова кислота, препарати вітаміну К (початок дії уповільнений у часі), препарати, що зменшують спланхнічний кровотік. При масивній кровотечі, що почалася, обов'язково слід призначати препарати крові: еритроцитарну масу, сумісну за групою й Rh-приналежністю, свіжозаморожену одногрупну плазму, при тромбоцитопенії — тромбоконтрат.

Питання про призначення кортикостероїдів є контраверсійним. Вони можуть пригнічувати системні функції, пов'язані з підвищеною чутливістю або алергічними реакціями. Доведена їх позитивна роль при призначенні на короткий термін (близько 3 діб) у разі перевищення в 3–5 разів референтних значень трансаміназ. У той же час подовжений прийом кортикостероїдів може ускладнитися утворенням стероїдних виразок шлунково-кишкового тракту, що само по собі іноді стає причиною кровотечі.

При *холестазі*, подібному до первинного біліарного цирозу, призначається *холестирамин*, в основному для зменшення проявів сверблячки. Також щодо цього може бути корисною *урсодеоксихолева кислота*. Окремі лікарські засоби можуть викликати необоротні зміни й цироз печінки [1].

*Печінкова енцефалопатія (ПЕ)* також є небезпечним ускладненням. Спочатку вона є прихованою, а згодом клінічно проявляється ейфорією, неадекватною, некритичною поведінкою, надалі приєднується загальмованість, аж до розвитку коматозного стану.

В основі патогенезу ПЕ лежить гіперамоніємія, накопичення аміаку в глії головного мозку з наступ-

ним його набряком, токсичним впливом на центральну нервову систему амінокислот із фенольним кільцем, що виступають у ролі гальмівних «хибних» нейромедіаторів, патологічною дією жовчних кислот тощо.

З метою запобігання розвитку й лікування печінкової енцефалопатії призначаються збалансовані амінокислоти, що мають високий коефіцієнт Фішера.

На базі Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги ми маємо досвід лікування подібних пацієнтів із застосуванням препарату Гепасол Нео 8%. Він також корисний при явищах позапечінкового холестазу, токсичних ураженнях печінки внаслідок дії гепатотропних отрут, при станах, що супроводжуються ураженнями печінки (поліорганна недостатність, інфекційні хвороби тощо), при лікуванні гепатотоксичними препаратами.

До складу Гепасолу Нео входить найвища частка незамінних амінокислот — 33,57 (59,4 %), і, відповідно, він має найбільшу біологічну цінність:  $E/T$  (незамінні амінокислоти (г/л)/залишковий азот (г/л)) =  $47,53/12,90 = 3,68$ .

Це означає, що амінокислоти Гепасолу Нео 8% будуть максимально утилізовані організмом у пластичних реакціях і не дадуть додаткової азотемії.

Гепасол Нео містить залишковий азот у мінімальній кількості, отже, не збільшує азотемію й рівень аміаку в крові [3].

Дані особливості дозволяють розглядати його як корисний і безпечний препарат для лікування печінкової енцефалопатії та як енергетичний субстрат.

Гепасол Нео ефективно лікує I–II стадію печінкової енцефалопатії завдяки високому вмісту в ньому аргініну (10,72 г/л), що активно сприяє зв'язуванню аміаку в орнітиновому циклі печінки. Цей препарат містить найбільш високу концентрацію амінокислот з розгалуженим ланцюжком — 42,0 % і найбільш низку концентрацію ароматичних амінокислот — 2,0 %. За рахунок цього Гепасол Нео має високий коефіцієнт Фішера — 21 (при нормі 3–3,5).

При застосуванні Гепасолу Нео у хворих швидше нормалізується неврологічний статус за рахунок усунення гальмівної дії на центральну нервову систему «хибних» нейротрансмітерів [3].

У випадку тяжкого прогнозованого перебігу печінкової дисфункції розглядається **питання трансплантації печінки**.

**Критерії Королівського коледжу для трансплантації печінки у випадках токсичного впливу ацетамінофену:** рН менше від 7,3 (незалежно від ступеня енцефалопатії); протромбіновий час понад 100 секунд або міжнародне нормоване співвідношення більше ніж 7,7; рівень креатиніну в сироватці вище від 3,4 мг/дл у пацієнтів із III або IV ступенем енцефалопатії. При цьому враховуються *будь-які три з наступних критеріїв*: 1) вік до 10 років або понад 40 років; 2) етіологія не-А-/не-В-гепатиту, галотанового гепатиту або ідіосинкратичних лікарських

реакцій; 3) тривалість жовтяниці понад 7 днів до початку енцефалопатії; 4) протромбіновий час понад 50 секунд; 5) рівень білірубину в сироватці понад 17 мг/дл [6].

## Прогноз

Прогноз істотно змінюється залежно від часу госпіталізації пацієнта та стадії пошкодження печінки.

У проспективному дослідженні, проведеному в США з 1998 по 2001 р., загальна виживаність пацієнтів (у тому числі тих, хто отримував трансплантацію печінки) становила 72 % [6].

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## Список літератури

1. Тлумачний словник з клінічної токсикології / Марков Ю.І., Недашківський С.М., Лоскутов О.А. — К., 2018. — С. 152.
2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Аутоімунний гепатит. Наказ МОЗ № 826 від 06.11.2014.
3. Шлапак І.П., Недашківський С.М., Савченко О.О., Доморацький О.Е. Особливості інтенсивної терапії в лікуванні синдрому печінкової енцефалопатії, зумовленої отруєнням аманітальними грибами // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2011. — № 20. — С. 245-247.
4. Castell J.V., Castell M. Allergic hepatitis induced by drugs // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2006 Aug. — 6(4). — 258-65.
5. Chalasani N., Björnsson E. Risk Factors for Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury // *Gastroenterology.* — 2010. — 138(7). — 2246-2259.
6. Cholongitas E., Theocharidou E., Vasianopoulou P. et al. Comparison of the sequential organ failure assessment score with the king's college hospital criteria and the model for end-stage liver disease score for the prognosis of acetaminophen-induced acute liver failure // *Liver Transpl.* — 2012. — 18. — 405-12. [PubMed]
7. Eshki M., Allanore L., Musette P. et al. Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a cause of unpredictable multiorgan failure // *Arch. Dermatol.* — 2009. — 145. — 67-72.
8. Lee W.M., Stravitz R.T., Larson A.M. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011 // *Hepatology.* — 2012. — 55. — 965-7. [PMC free article] [PubMed]
9. Drug-induced hepatitis // *MedlinePlus Medical Encyclopedia.* — 2014.
10. Nilesh Mehta; Chief Editor: Michael R. Pinsky. Drug-Induced Hepatotoxicity // *Medscape.* — 2016. — Dec 08. — <https://emedicine.medscape.com/article/169814-overview>.
11. Rutherford A., King L.Y., Hynan L.S. et al. Acute Liver Failure Study Group Development of an accurate index for predicting outcomes of patients with acute liver failure // *Gastroenterology.* — 2012. — 143. — 1237-43. [PMC free article] [PubMed]

Отримано 30.11.2018 ■

Недашковский С.М.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

**Медикаментозно обусловленные поражения печени:  
принципы диагностики, патологические изменения и подходы к лечению**

**Резюме.** В работе представлены данные о частоте развития медикаментозно обусловленных поражений печени. Рассмотрены патофизиологические механизмы изменений, происходящих под влиянием гепатотоксических медикаментов. Врачи должны быть бдительными относительно медикаментозно обусловленных повреждений печени, потому что раннее их выявление и своевременное прекращение приема препарата могут уменьшить тяжесть гепатотоксичности. Проявления гепатотоксичности, вызванной лекарственными сред-

ствами, существенно варьируют: от бессимптомного повышения уровня ферментов печени до тяжелой печеночной недостаточности. Для правильной диагностики необходимы знания относительно высокого риска развития осложнений при назначении определенных препаратов.

**Ключевые слова:** гепатотоксичность; механизмы токсической реакции на лекарства; парацетамол; гепатоцеллюлярная недостаточность; холестаз; цирроз печени; печеночная энцефалопатия

---

S.M. Nedashkivskyi

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

**Drug-induced liver damage:  
principles of diagnosis, pathological changes and treatment approaches**

**Abstract.** The paper presents data on the frequency of drug-induced liver injury. Pathophysiological mechanisms of changes occurring under the influence of hepatotoxic drugs are considered. Physicians must be vigilant in identifying drug-related liver injury because early detection can decrease the severity of hepatotoxicity if the drug is discontinued. The manifestations of drug-induced hepatotoxicity are highly va-

riable, ranging from asymptomatic elevation of liver enzymes to fulminant hepatic failure. Knowledge of the commonly implicated agents and a high index of suspicion are essential in diagnosis.

**Keywords:** hepatotoxicity; mechanisms of toxic reaction to drugs; paracetamol; hepatocellular insufficiency; cholestasis; liver cirrhosis; hepatic encephalopathy