

**ОСОБЕННОСТИ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ:
АКЦЕНТ НА БЕЗОПАСНОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ (часть 2)**

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗУ»

(г. Днепропетровск)

Данная работа является фрагментом комплексной НИР кафедры фармакологии, клинической фармакологии и фармакоэкономики ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗУ» «Особенности дії нейро- та психотропних лікарських засобів в умовах екстремальних ситуацій», № гос. регистрации 0199U001559.

Вступление. Работа является продолжением анализа возможного возникновения и особенностей поражений печени при медикаментозных назначениях, начатого нами в первой части [1, 2]. Мы более подробно рассмотрим риск возникновения гепатотоксичности при применении лекарственных средств, сделав акценты на наиболее опасные в этом направлении фармакологические группы препаратов, а также на возможные изменения в действии препаратов при нарушениях функции печени у пациента.

Целью настоящей работы является систематизация и обобщение накопленных научных знаний по некоторым частным вопросам возникновения медикаментозной гепатотоксичности и влияния самих заболеваний печени на результаты лечения, акцентирование внимания на которые позволит снизить возможные риски возникновения неблагоприятных побочных эффектов препаратов в общеврачебной практике.

Результаты исследований и их обсуждение. Рассмотрим особенности гепатотоксичности лекарственных средств (ЛС). Лекарственные повреждения печени имеют ряд общих механизмов развития [4], основные из которых представлены на рис. 1.

Одним из важных патогенетических механизмов развития гепатотоксичности является возникновение свободных радикалов и усиление процессов перекисного окисления липидов, что приводит к повреждению мембран клеток и их гибели. При этом, двумя главными факторами риска развития медикаментозных нарушений функции печени, обусловленных собственно гепатотоксичностью, являются доза (разовая и курсовая) и способность препарата образовывать реактивные токсичные метаболиты [5, 8, 12, 16].

Одним из механизмов повреждения является связь метаболитов с белками печеночных клеток, что приводит к возникновению аутоантител и формированию иммунных комплексов «аутоантиген-аутоантитело» и

развитию Т-клеточных иммунологических реакций. Также может образовываться избыточное количество токсических метаболитов вследствие индукции ферментов, что приводит к канцерогенному эффекту.

Необходимо понимать, что метаболиты ЛС играют важную роль в развитии идиосинкратических поражений печени. Значение метаболизма в механизме развития гепатотоксичности показывают исследования, где был проанализирован риск развития медикаментозной гепатотоксичности при применении 207 наиболее часто назначаемых в США пероральных препаратов [14]. ЛС, которые более чем на 50% метаболизируются в печени, достоверно чаще вызывают повышение уровня АЛТ (в 3 раза выше нормы), с печеночной недостаточностью, трансплантацией печени и летальными исходами, чем ЛС с менее интенсивным метаболизмом. А применение ЛС, не метаболизирующихся в печени, не вызвали ни одного случая фатальных поражений печени [15].

Вследствие конкуренции ЛС с билирубином может возникнуть печеночно-клеточная дисфункция с развитием желтухи. Жировая болезнь печени

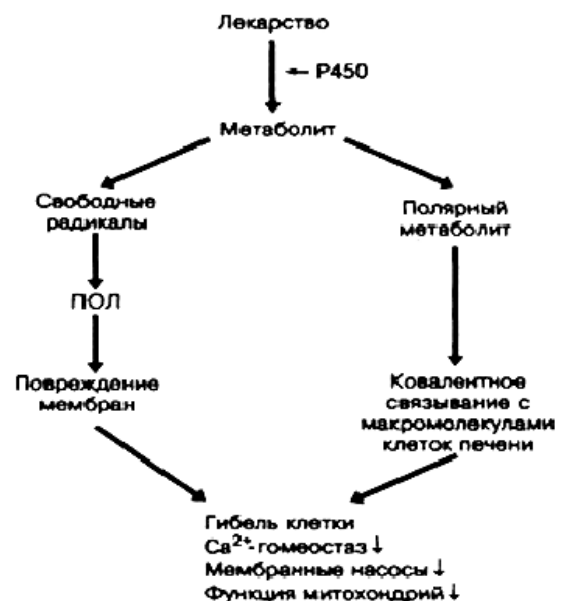


Рис. 1. Общие механизмы развития медикаментозной патологии печени.



Рис. 2. Группы ЛС высокого риска возникновения гепатотоксичности.

возникает при нарушении продукции апопротеинов или блокады ферментов, принимающих участие в синтезе липопротеинов очень низкой плотности. Различные виды холестаза возникают при нарушении тока желчи и повреждении эпителия желчных протоков. Индукция функции stellatных клеток приводит к развитию фиброза и цирроза печени.

Гепатоцеллюлярный тип поражения печени могут, например, вызвать препараты, относящиеся к ненаркотическим анальгетикам – ацетаминофен (парацетамол), гиполипидемические ЛС – ловастатин, вазодилатор гидралазин, противогрибковое ЛС – кетоконазол, антигипертензивные средства – агонисты центральных α-2 адренорецепторов – метилдопа (допегит) и ряд других препаратов. При данном типе поражения печени возможны резкие повышения уровня биохимических показателей (АЛТ, АСТ).

При разработке новых ЛС изучение механизма образования метаболитов рассматривается сегодня как основной вопрос в профилактике гепатотоксичности [12]. Получены данные о взаимосвязи между изоферментами цитохрома P450, принимающими участие в метаболизме ЛС, и развитием медикаментозных поражений печени, которые чаще вызывают ЛС, подвергающиеся биотрансформации с участием CYP 2C9 и CYP 2C19, чем CYP3A и CYP2D6 [6, 15]. С этой точки зрения антибиотики группы макролидов, в метаболизме которых преимущественно участвует CYP3A4, сопряжены с меньшим риском гепатотоксичности, чем, например, антикоагулянты непрямого действия, некоторые НПВП, антиэпилептические препараты и другие ЛС, метаболизирующиеся другими изоферментами цитохрома P450.

Основные группы препаратов, применение которых сопряжено с **наиболее высоким риском** возникновения гепатотоксичности [1, 2], представлены на **рис. 2**.

Известно, что гепатотоксичность является распространенным побочным эффектом противоопухолевых ЛС, особенно при применении высокодозных режимов терапии. Однако для препаратов, применяемых для лечения угрожающих жизни заболеваний (злокачественных новообразований, тяжелых инфекций и т. д.) регуляторные органы допускают значительную степень риска.

Нарушения функции печени могут возникать и при применении группы нейротропных препаратов: нейролептиков, транквилизаторов, антидепрессантов, противосудорожных, анальгетиков). Однако строгий врачебный контроль за назначением данной группы ЛС, отпуск в аптеке по рецептам, – помогает врачу вовремя контролировать возникновение возможных побочных эффектов.

Среди перечисленных групп препаратов наибольшую опасность для пациента, с практической точки зрения, вызывают нестероидные противовоспалительные ЛС (НПВС) и антимикробные ЛС, как *наиболее часто применяемые в*

общеврачебной практике, в том числе в виде самолечения (без рецептов и без должного врачебного наблюдения!).

Например, первый представитель новой группы антибиотиков – кетолидов – телитромицин продолжает оставаться на фармацевтическом рынке, несмотря на то, что, по данным анализа спонтанных сообщений FDA, риск гепатотоксичности при его применении на 82% превышает таковой при применении других ЛС [9]. Один из самых широко используемых антибиотиков в мире – амоксициллина/клавуланат вызывает гепатотоксические реакции с частотой 17 на 100 000 назначений [17], а при применении длительных или повторных курсов лечения лиц пожилого возраста – риск возрастает до 1 на 1000 пациентов [11]. Он относительно часто вызывает желтуху (9,91 случая на 100 000 назначений) [13] и лидирует среди антибиотиков в качестве причины госпитализаций, связанных с медикаментозными поражениями печени [5]. Однако нужно понимать, что польза от применения этих антибиотиков в целом продолжает превышать риск для отдельных пациентов. В данных случаях задачей регуляторных органов является внесение соответствующих предостережений в инструкцию по медицинскому применению препарата, позволяющих врачам соблюдать осторожность в отношении потенциальных токсических эффектов на печень и более рационально применять соответствующие ЛС с учетом известных факторов риска [19]. Так, ограничена максимальная суточная доза клавулановой кислоты, преимущественно обуславливающая гепатотоксичность амоксициллина/клавуланата (риск при применении амоксициллина в 5-9 раз ниже), для взрослых и детей старше 12 лет – 600 мг/сут, для детей до 12 лет – 10 мг/кг массы тела. А высокий риск развития побочных эффектов при применении телитромицина привел к необходимости ограничить показания к применению данного препарата случаями внебольничной пневмонии, возбудители которой резистентны к другим антибиотикам. FDA (2010 г.) опубликовало список из 13 ЛС, применение которых, по данным спонтанных сообщений, ассоциировалось с риском развития серьезных нежелательных явлений. В этот список были включены и антибиотики [18]. Однако подчеркивалось, что врачи не должны прекращать назначать эти препараты. Внесение

FDA предостережений о гепатотоксичности в инструкции по медицинскому применению препаратов помогает врачам предупредить возможные развития нежелательных побочных эффектов [20].

Если мы рассмотрим нестероидные противовоспалительные препараты, то ЛС с длительным периодом полувыведения должны применяться осторожно у пожилых людей [7]. У пациентов старшего возраста с кровотечением в верхнем отделе желудочно – кишечного тракта в анамнезе необходимо, по – возможности, избегать использования аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов [10].

Для остеоартрита, часто встречающегося у пожилых, который имеет менее выраженный воспалительный характер, эти ЛС в целом обеспечивают лишь некоторое симптоматическое облегчение, поэтому они должны использоваться «только если требуется дополнить базовое лечение, проводимое простыми анальгетиками, например, обычным парацетамол» [7].

Если высокий риск серьезных гепатотоксических реакций определяется у ЛС, которые имеют большое число терапевтических аналогов или применяются для симптоматической терапии, то регуляторные решения об отзыве препарата с рынка принимаются чаще. Однако из этого правила есть существенные исключения.

Например, парацетамол, как препарат симптоматического действия лидирует среди причин лекарственных поражений печени. Но он остается в качестве препарата выбора для лечения боли и лихорадки вследствие того, что все альтернативные препараты также имеют серьезные побочные эффекты, в том числе потенциально летальные – синдром Рейя, желудочно-кишечные кровотечения при применении ацетилсалициловой кислоты, агранулоцитоз – при применении метамизола натрия и ряд других. При этом гепатотоксические реакции на парацетамол возникают чаще всего при передозировке или у лиц, злоупотребляющих алкоголем, поэтому у значительной части пациентов при **правильном врачебном контроле!** данные нежелательные эффекты можно предупредить.

Таким образом, мы видим, что назначение многих лекарственных препаратов может приводить к поражению печени [1, 2, 3, 4], клинически проявляющемся в виде гепатита, холестаза с небольшим печеночным компонентом, цирроза печени, острой и хронической печеночной недостаточности. Поэтому, если у врача есть возможности применения альтернативных препаратов с меньшей вероятностью развития гепатотоксичности в каждом конкретном случае, их нужно максимально использовать. Соотношение польза / риск является главным критерием выбора лечения.

Однако, в клинической практике врачу часто приходится назначать ряд ЛС, несмотря на возможную потенциальную угрозу возникновения гепатотоксичности. Поэтому важно при этих назначениях



Рис. 3. Влияние заболеваний печени на результаты фармакотерапии.

понимать механизмы развития повреждений печени и своевременно корректировать их проявления.

Кроме того, в оптимизации лечения пациента важным является учет **влияния самих заболеваний печени** на результаты фармакотерапии, изучению которых посвящено ряд работ [3, 4].

На **рис. 3** нами показаны основные проблемные направления, возникающие в процессе лечения пациентов, имеющих в анамнезе какие-либо заболевания печени:

При заболеваниях печени может увеличиваться биодоступность препаратов. Причиной этого может быть уменьшение метаболизма «первичного прохождения», а также уменьшение активации пролекарств, снижение связывания с белками и ухудшение метаболизма. Врач должен иметь знания о препаратах, которые метаболизируются путем «первичного прохождения», так как в случае заболеваний печени терапевтическая доза препарата может оказать более сильное действие на организм пациента.

Известно, что при циррозе печени может значительно повышаться биодоступность ряда препаратов – парацетамола (до 50%), верапамила (на 140%), метопролола (на 65%) и др. С другой стороны, у ингибиторов АПФ замедляется активация при «первичном прохождении» в случае заболеваний печени. ЛС с высокой печеночной экстракцией: метопролол, лидокаин, верапамил и др., метаболизируются печенью с достаточно высокой скоростью и их клиренс зависит от скорости доставки препаратов к ферментным системам. Препараты с низкой печеночной экстракцией, такие как хлорамфеникол, парацетамол, теофиллин и др., имеют низкую скорость метаболизма, поэтому печеночный клиренс зависит в большей степени от функции печеночных ферментов. Поэтому важное клиническое значение для врача может иметь информация о значительных изменениях фармакокинетики ЛС.

Заболевания печени могут изменять фармакологическое действие препаратов, что приводит к нарушениям функции головного мозга, повышению его чувствительности к действию препаратов, особенно относящихся к группе нейротропных ЛС (анальгетиков, транквилизаторов и др.). В особенно тяжелых случаях может развиваться печеночная энцефалопатия.

Изменения функции печени могут привести к снижению факторов свертывания крови, что будет способствовать усилению действия антикоагулянтов, применяемых в терапевтических дозах.

Заболевания печени способствуют развитию изменений метаболизма в организме пациента, что может проявиться в виде развития алкалоза и еще более усилить энцефалопатию. Применение ЛС таких групп, как НПВС, антацидов и др. у пациентов с нарушенной функцией печени может привести к дополнительной задержке жидкости в организме, что надо также учитывать врачу в своей практической работе.

Независимо от причины (повреждающих факторов) эволюция хронических заболеваний печени такова, что если не происходит излечение либо стабилизация процесса, то хронизация приводит к прогрессированию заболевания и, в конечном счете, к декомпенсации в виде цирроза печени. При этом важным является тот факт, что период до развития цирроза, когда выраженных клинических проявлений еще нет, достаточно длителен. И именно в этот период, до появления признаков декомпенсации, врач может помочь пациенту наиболее активно улучшить качество его жизни.

В клинической практике при приеме потенциально гепатотоксичных ЛС для предотвращения развития медикаментозных повреждений печени необходимо строго соблюдать ряд **рекомендаций**:

- при появлении симптомов тошноты, усталости, анорексии, дискомфорта в правом подреберье, зуде и желтухе – обследовать на наличие поражений печени и отклонения функциональных проб;
- очень тщательно устанавливать анамнез применения пациентом потенциально токсичных ЛС (длительность приема, дозы и т. д.), в том числе всех

принимаемых безрецептурных препаратов с целью самолечения (ЛС, фитопрепараты, БАДы и т. д.);

– при подозрении на гепатотоксичность – отменить прием подозреваемого ЛС (особенно при изменении функциональных проб!);

– при возникновении желтухи, как серьезном и потенциально опасном поражении, – срочно необходима консультация специалиста!

Таким образом, изменения функции печени, возникающие вследствие назначения потенциально гепатотоксичных ЛС, нарушения биотрансформации и биодоступности при совместном приеме нескольких ЛС для коррекции различных патологических состояний, приводят к необходимости защиты и поддержания функциональной активности печени. Возможная коррекция при помощи гепатопротекторов может повысить эффективность базовой лекарственной терапии пациента при различных заболеваниях.

Выводы. Важным шагом к предупреждению развития неблагоприятных побочных эффектов препаратов является информированность врачей о данной проблеме, учет врачом наличия заболеваний печени у пациента, приверженность пациента к лечению и строгое соблюдение назначенных врачом рекомендаций, учет возрастных особенностей фармакокинетики и фармакодинамики потенциально гепатотоксичных лекарственных средств, а также строгий контроль за состоянием пациента в ходе проведения лечения и, при необходимости, своевременная коррекция состояния с помощью рациональной фармакотерапии.

Перспективы дальнейших исследований. В дальнейших исследованиях планируется изучить возможности коррекции нарушений функции печени при комбинированном назначении лекарственных средств.

Литература

1. Коваленко Е. Ю. Особенности гепатотоксичности лекарственных средств – важный вопрос рациональной фармакотерапии. Обзор литературы (часть 1) / Е. Ю. Коваленко // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. 4, Т. 1 (113). – С. 15 – 18.
2. Коваленко Е. Ю. Необходимость учета возрастных особенностей назначения лекарственных средств во врачебной практике / Е. Ю. Коваленко // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. 4, Т. 2 (114). – С. 131 – 135.
3. Пасечник И. Н. Печеночная недостаточность: современные методы лечения / И. Н. Пасечник, Д. Е. Кутепов. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2009. – 240 с.
4. Райд Дж. Л. Клиническая фармакология и фармакотерапия: пер. с англ. / Дж. Л. Райд, П. К. Рубин, М. Р. Уолтерс. – М.: Мед. лит., 2009. – 416 с.: ил.
5. Andrade R. J. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period / R. J. Andrade, M. L. Lucena, M. C. Fernandez [et al.] // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 129. – P. 512 – 521.
6. Ballet F. Back to basics for idiosyncratic drug-induced liver injury: dose and metabolism make the poison / F. Ballet // Gastroenterol. Clin. Biol. – 2010. – Vol. 34 (6-7). – P. 348 – 350.
7. Bird H. A. «Drugs and the elderly» / H. A. Bird // Annals of the Rheumatic Diseases. – 1990. – Vol. 49. – P. 1021 – 1022.
8. Chalasani N. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States / N. Chalasani, R. J. Fontana, H. L. Bonkovsky [et al.] // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 135. – P. 1921 – 1924.
9. Dore D. D. Telithromycin use and spontaneous reports of hepatotoxicity / D. D. Dore, J. R. DiBello, K. L. Lapane // Drug. Saf. – 2007. – Vol. 30. – P. 697 – 703.
10. Durnas C. «Salicylate intoxication in the elderly; recognition and recommendations on how to prevent it» / C. Durnas, B. J. Cusack // Drugs & Aging. – 1992. – Vol. 2, № 1. – P. 20 – 34.
11. Garcia Rodriguez L. A. Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid / L. A. Garcia Rodriguez, B. H. Strieker, H. J. Zimmerman // Arch. Intern. Med. – 1996. – Vol. 156. – P. 1327 – 1332.
12. Giri S. Hepatotoxicity and hepatic metabolism of available drugs: current problems and possible solutions in preclinical stages / S. Giri, K. Nieber, A. Bader // Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol. – 2010. – Vol. 6 (8). – P. 895 – 917.
13. Hussaini S. H. Antibiotic therapy: a major cause of drug-induced jaundice in southwest England / S. H. Hussaini, C. S. O'Brien, E. J. Despott [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 19. – P. 15 – 20.

- Lammert C. Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals / C. Lammert, S. Einarsson, C. Sana [et al.] // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 47. – P. 2003 – 2009.
- Lammert C. Oral medications with significant hepatic metabolism are at higher risk for hepatic adverse events / C. Lammert, A. Niklasson, E. Bjornsson [et al.] // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 51. – P. 615 – 620.
- Leung L. Metabolic activation in drug-induced liver injury / L. Leung, A. S. Kalgutkar, R. S. Obach // *Drug. Metab. Rev.* – 2012. – Vol. 44(1). – P. 18 – 33.
- Leitner J. M. Hepatotoxicity of antibacterials: Pathomechanisms and clinical / J. M. Leitner, W. Graninger, F. Thalhammer // *Infection*. – 2010. – Vol. 38. – P. 3 - 11.
- Lowes R. 13 Drugs on Latest FDA List for Safety Monitoring / R. Lowes. – Режим доступа : <http://www.medscape.com/viewarticle/724545>.
- O'Connor N. R. FDA boxed warnings: how to prescribe drugs safely / N. R. O'Connor // *Am. Fam. Physician*. – 2010. – Vol. 1, № 81(3). – P. 298 – 303.
- Periti P. Adverse effects of macrolide antibacterials / P. Periti, T. Mazzei, J. Mini [et al.] // *Drug. Saf.* – 1993. – P. 346 – 364.

УДК 615. 2/3:612. 354:615. 035. 2

ОСОБЛИВОСТІ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ: АКЦЕНТ НА БЕЗПЕЧНІСТЬ ПРИЗНАЧЕННЯ (частина 2)

Коваленко О. Ю.

Резюме. У роботі проведено систематизацію та узагальнення знань з деяких окремих питань виникнення медикаментозної гепатотоксичності та впливу самих захворювань печінки на результати лікування. Показано загальні механізми розвитку лікарських уражень печінки, було виділено основні групи препаратів, застосування яких поєднано з найбільш високим ризиком виникнення гепатотоксичності. Зроблено акцент на основні рекомендації, які попереджують розвиток медикаментозних уражень печінки при призначенні потенційно гепатотоксичних лікарських засобів.

Ключові слова: гепатотоксичність, побічні ефекти, лікарські засоби, ураження печінки.

УДК 615. 2/3:612. 354:615. 035. 2

ОСОБЕННОСТИ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: АКЦЕНТ НА БЕЗОПАСНОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ (часть 2)

Коваленко Е. Ю.

Резюме. В работе проведена систематизация и обобщение знаний по некоторым частным вопросам возникновения медикаментозной гепатотоксичности и влияния самих заболеваний печени на результаты лечения. Показаны общие механизмы развития лекарственных повреждений печени, выделены основные группы препаратов, применение которых сопряжено с наиболее высоким риском возникновения гепатотоксичности. Сделан акцент на основные рекомендации, предупреждающие развитие медикаментозных повреждений печени при назначении потенциально гепатотоксичных лекарственных средств.

Ключевые слова: гепатотоксичность, побочные эффекты, лекарственные средства, поражения печени.

UDC 615. 2/3:612. 354:615. 035. 2

Features of Hepatotoxicity of Medicines: Focus on Safety Purposes (Part 2)

Kovalenko E. Yu.

Abstract. The given work is a continuation of the analysis of the possible occurrence and characteristics of liver disease with medical assignment, which was began in the first part. We looked closer at the risk of hepatotoxicity use of medicines, focusing on the most dangerous in this direction pharmacological groups of medicines, as well as possible changes in the action of medicines used while disorders of liver function in a patient. The purpose of this paper is to systematize and summarize the accumulated scientific knowledge on some particular problems of appearance the medicament hepatotoxicity and influence of liver diseases themselves on the treatment results, focus on that will reduce the risks of unfavorable side effects of medicines in general practice.

Results and discussion. It is learned that medicines damage of liver have a number of common mechanisms of development. This is occurrence of free radicals and strengthening of lipid peroxidation, the formation of immune complexes «autoantigen-autoantibody» and the development of T – cell immune reactions. May also be produced surplus amounts of toxic metabolites due to enzyme induction, resulting carcinogenic effect. Due to competition of medicines with bilirubin it may hepatocellular dysfunction occur with the development of jaundice. The main risk factors for liver disease caused by the self-hepatotoxicity are dose (single and course) and the ability of the drug to form a reactive toxic metabolites. We identified the main groups of medicines, the use of which is associated with the highest risk of hepatotoxicity – they are non-steroidal anti-inflammatory medicines, anticancer medicines, neurotropic, antimicrobial, anesthetic agents, and others. Among these groups of medicaments, from a practical point of view, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antimicrobial drugs cause the greatest danger to the patient, which are the most commonly used in general practice, including as of self-medication (without a prescription and without proper medical supervision!). The paper shows research of possible side effects on liver function when applying the group of antibiotics in adults and children. However, the benefits from the use of these antibiotics in the general population continues to exceed the risks for individual patients. In these cases, the goal is to make the appropriate warnings in the instructions for medical use of the medicines, allowing doctors to use caution regarding the potential toxic effects

on the liver. The features of the toxic effects of non-steroidal anti-inflammatory medicines: acetaminophen, aspirin, and other medicines on the liver are shown. However, hepatotoxic reactions to paracetamol occur most frequently in overdose, so a significant part of patients with proper medical control can prevent these undesirable effects. The features of this group of medicines assignment in the elderly are shown.

In clinical practice, while taking potentially hepatotoxic medicines to prevent the development of pharmacological liver injury should be strictly observed a number of recommendations: to inspect for the presence of liver disease and abnormalities of functional tests; very carefully establish patient history application of potentially toxic medicines in cases of suspected hepatotoxicity – stop taking the medicaments, in the case of jaundice – immediately should consult a specialist.

Thus, changes in liver function arising from the assignment potentially hepatotoxic drugs, bioavailability and biotransformation disorders while a joint reception with multiple medicaments for correction of various pathological conditions lead to need for protection and maintenance of functional activity of the liver and possible correction using hepatoprotectors, which in turn, increase the efficiency of the basic medicinal therapy of the patient in various diseases.

Conclusions. An important step towards the prevention of adverse side effects of the medicaments is to inform the doctors about the problem, taking into account the presence of liver disease in a patient, patient's compliance to treatment and strict observance of prescribed recommendations, age-appropriate pharmacokinetics and pharmacodynamics of potentially hepatotoxic medicines, as well as strict control of the patient during the treatment and, if necessary, timely correction of condition with rational pharmacotherapy.

Keywords: hepatotoxicity, side effects, medicines, liver disease.

Рецензент – проф. Дев'яткіна Т. О.

Стаття надійшла 24. 09. 2014 р.