

Л. М. Шеремета

Гепатотоксичність лікарських засобів при клінічному застосуванні

Івано-Франківський національний медичний університет

*Ключові слова: побічна дія ліків,
гепатотоксичність*

Індуковані ліками пошкодження печінки виникають доволі часто, але діагностика та статистичний облік їх в Україні, як у світі в цілому, є недостатніми. Пояснюється така ситуація низкою причин:

- подібністю клініки до гепатитів іншого походження;
- часто віддаленим (через декілька тижнів чи місяців від початку лікування) розвитком ураження;
- малосимптомним перебігом із незначними диспепсичними розладами;
- недостатньою настороженістю лікарів та поверхнево зібраним анамнезом (у тому числі, сімейним);
- недоступністю відповідних методів діагностики;
- небажанням подавати повідомлення про побічну дію/реакцію (ПД/ПР) ліків;
- недостатніми знаннями фармакології та можливих побічних реакцій лікарських засобів (ЛЗ) та ін.

За даними літератури, найчастіше спостерігаються пошкодження печінки:

- при тривалому курсовому застосуванні в терапевтичних дозах цитостатиків (метотрексат) [2], туберкулостатиків (рифампіцин, ізоніазид, піразинамід) [1], статинів (ловастатин) [3], оральних контрацептивів, антиконвульсантів (карбамазепін, фенітоїн, ламотриджин, вальпроати) [4], антиаритмічних засобів (аміодарон) [5];
- при застосуванні високих доз (або при збільшенні їх) парацетамолу [6], сульфаніламідів, тетрациклінів [7], НПЗЗ (диклофенак) [8] та ін.

Сьогодні відомо понад 900 ліків з

доведеною гепатотоксичною дією, хоча більшість ЛЗ викликають пошкодження печінки нечасто. Такі реакції, викликані ідіосинкразією, можуть мати імунологічний або метаболічний механізм розвитку, виникають при застосуванні препаратів у терапевтичних дозах із частотою від 1 на кожну 1000 до 1 на кожні 100 000 пацієнтів. Реакції ідіосинкразії характеризуються сповільненим розвитком або латентним періодом від 5 до 90 днів від початку прийому препарату і часто бувають фатальними, якщо після початку реакції препарат продовжують приймати [9].

Водночас відомо, що легкі форми уражень, викликані ізоніазидом, можуть проходити, незважаючи на продовження його прийому, особливо в «швидких» ацетиляторів [1]. Ризик виникнення ураження печінки ЛЗ пов'язаний з такими факторами, як генетичний статус, вік, стать, індекс маси тіла, хронічні захворювання гепатобіліарної системи чи нирок, вагітність, а також з дозою, тривалістю лікування, поліпрагмазією чи вживанням алкоголю під час лікування [10]. Реакції, що виникають внаслідок ураження печінки ЛЗ, різноманітні: гострий некроз гепатоцитів, гострий або хронічний гепатит, стеатогепатоз, холестаза (каналъцевий, паренхіматозно-каналъцевий чи внутрішньопотоковий), застій жовчі (сладж), мітохондріальні цитопатії, судинні пошкодження (пеліоз та венооклюзійна хвороба), пухлини. Гістологічні зміни при біопсії печінки теж різноманітні та характерні для кожного препарату або фармакологічної групи [5]. Ряд подій, які спочатку включають внутрішньоклітинне руйнування, некроз клітин або апоптоз з наступною активацією імунної системи, можуть пояснити особливості реакцій ідіосинкразії на ліки: їхня рідкість,

тяжкість та перебіг, незважаючи на продовження приймання препаратів пацієнтами з фенотипами, що здатні адаптуватись.

Мета дослідження – проаналізувати та верифікувати частоту розвитку гепатотоксичних реакцій, що розвинулись у пацієнтів, лікованих препаратами різних фармакологічних груп залежно від дозування та тривалості лікування (за даними повідомлень – форма 137/о).

Матеріали та методи. Проаналізовано 2682 спонтанних повідомлення (форма №137/о) про побічну реакцію (ПР) ЛЗ, що були надіслані до Івано-Франківського РВ ДЕЦ МОЗ України, для чого використано статистичні та бібліографічні методи.

Результати та їх обговорення. Аналіз повідомлень, отриманих за 10 років (2002–2012 рр.), показав, що за цей період не спостерігалось тяжких та смертельних випадків гепатотоксичності. Переважна більшість повідомлень, у яких можна запідозрити розвиток гепатотоксичності, містила інформацію щодо застосування в пацієнта від 3 до 5 препаратів, скарги на диспепсичні розлади різної вираженості, а біохімічні дослідження активності печінкових трансаміназ зазначені тільки в повідомленнях із обласного фтизіопульмоцентру та обласного онкологічного диспансеру (таблиця).

Таким чином, можемо говорити про 2,24 % ПР із лабораторно підтвердженим і встановленим причинно-наслідковим зв'язком у розвитку гепатотоксичності при застосуванні відомих за такою властивістю ліків: ізоніазиду, піразинаміду, рифампіцину, метотрексату. Тривалість лікування зазначеними ЛЗ до появи ПР у зазначених випадках була від 7 днів до 5 місяців. Більш швидкий розвиток реакції, що супроводжувався суттєвим збільшенням рівня АлАТ, був відмічений при застосуванні антибіотика цефалоспоринового ряду празону-С (АТС: J01DD62 – цефоперазон із сульбактамом) – 5 днів від початку лікування, а при застосуванні доксицикліну на 3 день від початку лікування описаний розвиток диспепсичних розладів у вигляді втрати апетиту, нудоти та важкості в правому підбер'ї – у 3 випадках. Кількість повідомлень про алергічні реакції на парацетамол, як монопрепарат, так і в складі комбінованих ЛЗ, становить 26 випадків, але в жодному з них не йдеться про порушення функції печінки чи диспепсичні розлади. Зрозуміло, що цей препарат викликає дозозалежну гепатотоксичність, водночас відомо й про випадки ураження печінки терапевтичними дозами (4,0–6,0 г на день) за умов обмеженого харчування (постування), одночасного прийому препаратів – індукторів

Таблиця

Частота виникнення гепатотоксичних та диспепсичних реакцій

Рік	Загальна кількість повідомлень (абс.)	Гепатотоксичність, яка підтверджена лабораторно (абс.)	Повідомлено про клінічні прояви (абс.)
2002	55	0	2
2003	152	3	5
2004	178	6	12
2005	160	5	5
2006	189	5	6
2007	176	7	14
2008	391	6	10
2009	296	5	11
2010	330	9	14
2011	318	6	21
2012	437	8	7
Усього	2682	60	107
%	100	2,24	3,99

ферментів системи цитохрому Р-450 чи систематичного вживання алкоголю [11]. Усі описані ПР, що виникли при застосуванні терапевтичних доз, у 20 % пацієнтів завершилися відміною препарату, у 8% – відміною супутніх ЛЗ, у 23 % було необхідним подовження госпіталізації, у 84 % випадків застосовували медикаментозну корекцію.

Оскільки протягом аналізованих 10 років лише 23–46 % лікувально-профілактичних закладів Івано-Франківської області надавали повідомлення про ПД ліків, то, вочевидь, ми не можемо достовірно оцінити ситуацію щодо справжньої частоти виникнення гепатотоксичних реакцій у пацієнтів, котрі отримують фармакотерапію.

1. *Tasduq Sheikh A.* Biochemical manifestations of anti-tuberculosis drugs induced hepatotoxicity and the effect of silymarin / Sheikh A. Tasduq, Kaiser Peerzada, Supriya Koul. // *Hepatology Research.* – 2005. – V. 31, Issue 3. – P. 132–135.
2. <http://livertox.nih.gov/Methodretaxate.htm>
3. *Pelli N.* Atorvastatin as a trigger of autoimmune hepatitis / Pelli N., Setti M. // *J. Hepatology.* – 2004. – V. 40. – P. 716.
4. Acute hepatitis associated with lamotrigine and managed with the molecular adsorbents recirculating system (Mars) / Mecarelli O, Pulitano P, Mingoia M, [et al.] // *Epilepsia.* – 2005. – V. 46. – P. 1687–1689.
5. <http://livertox.nlm.nih.gov/Amiodarone.htm>
6. Acetaminophen-induced hepatotoxicity / Laura P. James, Philip R. Mayeux, Jack A. Hinson // <http://dmd.aspetjournals.org/content/31/12/1499>
7. *Navarro Victor J.* Drug-Related Hepatotoxicity / Victor J. Navarro, John R. Senior // *N Engl J. Med.* – 2006. – V. 354. – P. 731–9.
8. <http://livertox.nlm.nih.gov/Diclofenac.htm>
9. *Lee William M.* Drug-Induced Hepatotoxicity / William M. Lee // *N Engl J. Med.* – 2003. – V. 349. – P. 474–485.
10. *Hunt C. M.* Effect of age and gender on the activity of human hepatic CYP3A / Hunt C. M., Westerkam W. R., Stave G. M. // *Biochem Pharmacol.* – 1992. – V. 44. – P. 275–283.
11. *Kurtovic J.* Paracetamol-induced hepatotoxicity at recommended dosage / J. Kurtovic, S. M. Rioridan // *Journal of Internal Medicine.* – 2003. – V. 253, Issue 2. – P. 240–243.

Л. М. Шеремета

Гепатотоксичність лікарських засобів при клінічному застосуванні

Моніторинг побічної дії ліків, який здійснюється в світі та в Україні протягом останніх десятиліть, суттєво розширив знання медиків про можливі ускладнення фармакотерапії, зокрема – гепатотоксичну дію ліків. За даними спонтанних повідомлень лікарів Івано-Франківської області, отриманих співробітниками регіонального відділення Державного експертного центру МОЗ України за 2002–2012 роки, про виникнення симптомів, що вказували на розвиток гепатотоксичності, сповіщалося у 6,2 % від загальної кількості повідомлень. Із них тільки невелику частину було підтверджено біохімічними дослідженнями (різке збільшення активності трансамінази), а решта обґрунтована скаргами пацієнтів та клінічною картиною (втратою апетиту, диспепсичними розладами, болем і тяжкістю в правому підребер'ї). У жодному із повідомлень не зазначено результатів інструментальних (УЗД, комп'ютерної томографії чи МРТ) або гістологічних (біопсія печінки) досліджень. Частоту розвитку гепатотоксичної побічної дії при застосуванні ЛЗ у терапевтичних дозах частіше спостерігали в пацієнтів, що отримували тривале курсове лікування цитостатиками та туберкулолітичними препаратами. Верифікація пошкодження печінки ЛЗ проведена лише в 2,24 % випадків біохімічними тестами (АлАТ, АсАТ). Диспепсичні порушення, що описані в повідомленнях і можуть бути проявами ураження печінки, відзначені в 3,99 % випадків при курсовому застосуванні доксицикліну, піразинаміду (пайзину), гатіфлоксацину, пасконату в терапевтичних дозах, що можливо пояснюється кумулятивною дозою препаратів.

Ключові слова: побічна дія ліків, гепатотоксичність

Висновки

1. Частоту розвитку гепатотоксичної побічної дії при застосуванні ЛЗ у терапевтичних дозах частіше спостерігали в пацієнтів, що отримували тривале курсове лікування цитостатиками та туберкулолітичними препаратами. Верифікація пошкодження печінки ЛЗ проведена лише в 2,24 % випадків біохімічними тестами (АлАТ, АсАТ).

2. Диспепсичні порушення, що описані в повідомленнях і можуть бути проявами ураження печінки, відзначені в 3,99 % випадків при курсовому застосуванні доксицикліну, піразинаміду (пайзину), гатіфлоксацину, пасконату в терапевтичних дозах, що можливо пояснюється кумулятивною дозою препаратів.

Л. Н. Шеремета

Гепатотоксичность лекарств при их клиническом применении

Мониторинг побочного действия лекарств, который осуществляется в мире и в Украине в течение последних десятилетий, существенно расширил знания медиков о возможных осложнениях фармакотерапии, в частности о гепатотоксическом действии лекарств. По данным спонтанных сообщений врачей Ивано-Франковской области, полученным сотрудниками регионального отделения Государственного экспертного центра МЗ Украины в 2002–2012 годах, о возникновении симптомов, указывающих на развитие гепатотоксичности, было сообщено в 6,2 % случаев от общего количества (2682). Из них только треть была подтверждена биохимическими исследованиями (резкое увеличение уровня трансаминаз), а остальные – обоснованы жалобами пациентов и клинической картиной (потерей аппетита, диспептическими расстройствами, болью и тяжестью в правом подреберье). Ни в одном из сообщений не указаны результаты инструментальных (УЗИ, компьютерной томографии или МРТ) или гистологических (биопсия печени) исследований. Частоту развития гепатотоксического побочного действия при применении ЛЗ в терапевтических дозах чаще наблюдали в пациентов, которые получали длительное курсовое лечение цитостатиками и туберкулостатическими препаратами. Верификация поражения печени ЛС проведена только в 2,24 % случаев биохимическими тестами (АлАТ, АсАТ). Диспептические расстройства, которые описаны в сообщениях, могут быть проявлениями поражения печени, отмечены в 3,99 % случаев при курсовом применении доксицилина, пиразинамида (пайзина), гатифлоксацина, пасконата в терапевтических дозах, что можно объяснить кумулятивной дозой препаратов.

Ключевые слова: побочное действие лекарств, гепатотоксичность

L. M. Sheremeta

Hepatotoxicity of drugs in their clinical application

Monitoring of adverse drug effects carried out worldwide and in Ukraine over the past decades, significantly expanded the physicians knowledge about possible complications of pharmacotherapy, in particular – hepatotoxic effects of drugs. According to spontaneous reports of Ivano-Frankivsk region doctors that received in the regional branch of the State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine for 2002–2012 years, the emergence of symptoms that indicated to the development of hepatotoxicity was reported 6.2 % of the total (2682 reports). Only 2.24% of them amount were confirmed by biochemical tests (sharp increase in aminotransferases levels) and a causal link in the development of hepatotoxicity in the application of the isoniazid, pyrazinamide, rifampicin, methotrexate was established, and the rest – based on the patient's complaints and symptoms (loss of appetite, dyspepsia, pain and heaviness in the right subcostal area. According to reported cases the development of adverse reactions observed in various periods of treatment: from 7 days to 5 months.

All described events encountered in the application of therapeutic doses, 20 % of patients completed removal of the drug, 8 % – the abolition of related drugs, in 23 % prolongation of hospitalization was necessary. In 84 % of cases pharmacological correction was used. 3.99 % reported cases of dyspeptic disorders probably caused by drug-induced liver damage were observed during the course of treatment with doxycycline, pyrazinamide, gatyfloxacin and PAS used in average doses which may be explained by a cumulative dose of drugs.

None of the reports indicated the results ultrasound, CT or MRT diagnostics or histologic characteristics (liver biopsy).

Key words: adverse drug effect, hepatotoxicity

Надійшла: 09.04.2014 р.

Контактна особа: Шеремета Лідія Миколаївна, доктор медичних наук, кафедра фармакології, Івано-Франківський національний медичний університет, буд. 2, вул. Галицька, м. Івано-Франківськ, 76000. Тел.: +38 0 50 579 74 64. Електронна пошта: sheremetalm@gmail.com