

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

УДК 615.2/.3:616.36].099

ГЕПАТОТОКСИЧНІСТЬ ЛІКІВ

Р.Ю. Грицко¹, А.М. Задорожний¹, О.Б. Герасун¹, О.Р. Піняжко¹, О.Л. Іванків¹,
А.Я. Орфін², І.Л. Дячок³, С.І. Мироненко¹

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Львівська обласна клінічна інфекційна лікарня

³ Львівський медичний інститут

Ключові слова: гепатотоксичність, гостра печінкова недостатність.

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Р. Ю. Грицко, А.М. Задорожний, А.Б. Герасун, О.Р. Пиняжко, О.Л. Иванкив,
А.Я. Орфин, И.Л. Дячок, С.И. Мироненко

Гепатотоксическое действие лекарств часто является причиной острой печеночной недостаточности. Симптомы могут появляться как сразу после приема препарата, так и после нескольких месяцев терапии. Побочные эффекты могут возникать в результате нарушения биотрансформации в печени, образования внутрипеченочного холестаза, влияния на процессы окисления жиров; нарушения реакций, связанных с активностью цитохрома P₄₅₀, активации апоптоза; освобождения токсических метаболитов, выделяемых с желчью.

Ключевые слова: гепатотоксичность, острая печеночная недостаточность.

DRUG HEPATOTOXICITY

R. Yu. Hrytsko, A.M. Zadorozhnyi, A.B. Herasun, O.R. Pinyazko, O.L. Ivankiv,
A. Ya. Orfin, I.L. Dyachok, S.I. Myronenko

Drug hepatotoxicity is a reason of more than a half of acute hepatic insufficiency cases. These symptoms can appear both just after the drug administration and up to a few months. Side effects can occur due to impaired biotransformation in the liver which can lead to intrahepatic cholestasis, impact lipid oxidation, activate apoptosis and cause elimination of toxic metabolites with bile.

Key words: hepatotoxicity, acute hepatic insufficiency.

За останні роки всилу певних об'єктивних причин сформувались умови для широкого розповсюдження захворювань гепато-біліарної системи. Медикаментозні ураження печінки є причиною приблизно 2% печінкових жовтяниць. Насьогодні відомо більше як 1000 лікарських препаратів, здатних викликати медикаментозний гепатит. Ураження печінки частіше виникають при ентеральному застосуванні лікарських засобів, що пов'язано з особливостями їх метаболізму та кровопостачанням печінкової тканини [1, 2].

Патофізіологічні механізми медикаментозної гепатотоксичності, насправді, недостатньо вивчені і характеризуються як гепатоцелюлярними, так і позаклітинними змінами. До відомих форм ушкодження печінки можна віднести руйнування гепатоцитів і транспортних білків; цитолітичну активацію Т-клітин, апоптоз гепатоцитів, розпад мітохондрій, ураження жовчних протоків [3].

Класичний поділ реакцій організму на вживання лікарських засобів представлений щонайменше двома категоріями – природною (передбачуваною) реакцією та ідіосинкразією. При цьому препарати або безпосередньо уражають печінку, або опосередковано, через запуск імунних реакцій.

Ідіосинкразія включає імунно-алергійні (підвищена чутливість) та метаболічно-ідіосинкратичні реакції. Перший тип реакцій виникає, наприклад, під час прийому фенітоїну, що зумовлює виникнення гарячки, висипань, еозинофілії. Ця симптоматика

з'являється після короткого латентного періоду, характерного для імунної відповіді. Другий тип спричинений непрямою дією метаболітів препарату, наприклад, ізоніазиду. Період їх проявів значно варіює і може становити від тижня до 1 року. Метаболічно-ідіосинкратичні реакції у відповідь на вживання ліків виникають у небагатьох пацієнтів без жодних клінічних проявів підвищеної чутливості. Поза тим, у більшості випадків при застосуванні певного препарату (наприклад фторотану) відбувається поєднання цих двох механізмів [4].

Ступінь прояву передбачуваної реакції найчастіше відповідає пропорційній дозі токсину. Серед субстанцій, які викликають дані реакції, вирізняють речовини з опосередкованою та неопосередкованою дією.

Прямі гепатотоксини справляють безпосередній фізико-хімічний пошкоджуючий ефект, шляхом руйнування органел і структури гепатоциту, призводячи до некрозу або жирової дистрофії (чотирихлористий вуглець, жовтий фосфор, хлороформ).

Непрямі гепатотоксини спричиняють ушкодження гепатоциту шляхом гальмування метаболізму. В даному випадку порушення спричинені двома механізмами – цитотоксичним і холестатичним.

Непрямі цитотоксини діють шляхом порушення метаболічних процесів, що забезпечують інтегральність гепатоцитів. Спровоковані біохімічні і фізіологічні зміни призводять, в кінцевому результаті, до жирової дистрофії або некрозу [5, 6].

Не виключено, що одночасно можуть перебігати обидва процеси – опосередкований і неопосередкований.

Про непередбачувану гепатотоксичну реакцію йдеться тоді, коли ушкодження відбувається лише в певній групі пацієнтів, незалежно від дози.

У частини хворих дана реакція спровокована підвищеною чутливістю, як вродженою так і набутою, реакцією негайного типу навіть на мінімальні дози препарату. Це стосується клінічних підтверджень алергії на певні субстанції. В інших випадках йдеться про ідіосинкразію [7 – 9].

В осіб з підвищеною чутливістю прояви ушкодження печінки спостерігаються на 1–5 тижнів після експозиції на певну субстанцію (фенітоїн, галотан або сульфонаміди), рецидивують при повторному застосуванні ліків. Часто спостерігається підвищення температури тіла, гіперемія шкіри, плямистий/папульозний висип, свербіння, а в результатах лабораторного обстеження – еозинофілія, лімфоцитоз та атипові лімфоцити. Гістологічна картина представлена гранулоцитарною інфільтрацією [10, 11].

Деякі ліки, навіть у дуже малих дозах, ушкоджують печінку без явних клінічних проявів алергії. Такі реакції називаються ідіосинкразією (хлоропромазин) [12].

Клінічні прояви ушкодження печінки є віддзеркаленням морфологічних змін, тому виділяють цитотоксичне та холестатичне ушкодження печінки.

Клінічна картина цитотоксичного ушкодження нагадує вірусне запалення печінки. Спостерігається швид-

ка втомлюваність, нудота, блювота, жовтяниця, гепатоспленомегалія. У випадках гострого та підгострого перебігу спостерігається значна жовтяниця, асцит, з'являються порушення свідомості аж до печінкової коми, шлунково-стравохідні кровотечі. Смертність в такому випадку становить 10% [6].

Під час лабораторного обстеження спостерігається значне підвищення активності амінотрансфераз. Цитотоксичний тип ушкодження спричиняє найчастіше галотан, ізоніазид, чотирихлористий вуглець, етиловий спирт, токсини грибів (аманітин), деякі протиепілептичні ліки та органічні розчинники [12].

Клінічна картина холестатичного ушкодження печінки така ж, як і при інших формах холестази: жовтяниця, свербіж шкіри, збільшення печінки, інколи селезінки. У результатах лабораторних обстежень спостерігається помірне підвищення активності амінотрансфераз, трикратне підвищення вмісту лужної фосфатази, інколи – лейкоцитоз та еозинофілія [13, 14].

Смертність при даному типі пошкодження не перевищує 1%, за умови повної елімінації провокуючого чинника з організму; прогноз є сприятливим.

Даний тип пошкодження найчастіше спричиняється протиепілептичними ліками, тиреостатиками, заспокійливими, антидепресантами, деякими антибіотиками (пеніцилін, еритроміцин, хлорамфенікол) і хіміотерапевтичними речовинами (сульфонаміди, ПАСК), гіпоглікемічними ліками з

групи сульфонілсечовини, стероїдними гормонами, антиметаболітами, цитостатиками, деякими антикоагулянтами, похідними фенотіазину.

Деякі ліки провокують змішані форми ушкодження печінки з ознаками печінкової та механічної жовтяниці [14].

У печінці метаболізується практично кожен препарат, що потрапляє в організм. Більшість лікарських засобів має ліпофільну будову, що дозволяє їм легко проникати через клітинні мембрани. У результаті проходження низки біохімічних процесів у гепатоцитах, вони стають гідрофільними, що сприяє їх інактивації і легшому виведенню [4, 15].

Метаболізм ліків відбувається у дві фази. У першій вони піддаються окисненню, гідроксилуванню, що забезпечує посилення їх поляризації. Ферменти цитохрому P_{450} каталізують першу фазу метаболічних реакцій. Більшість з цих проміжних продуктів є нестійкими і мають високу реакційну здатність. Внаслідок реакцій можуть утворюватися метаболіти, більш токсичні, ніж вихідна

речовина, що власне і може викликати ураження печінки. У людини метаболізм ліків, в основному, забезпечують цитохроми, які належать до трьох сімейств: P_{450} – I, P_{450} – II, P_{450} – III. Деякі лікарські засоби можуть індукувати та інгібувати ферменти P_{450} . (Табл.1). [1]

Реакції другої фази виникають безпосередньо в печінці або поза нею. Вона полягає у кон'югації з ендогенними сполуками (оцтовою, сульфатною, глюкуроновою кислотами, амінокислотами, глутатіоном), в результаті чого підвищується їх розчинність. Пізніше препарати з високою молекулярною масою можуть виділятися з жовчю, тоді як нирки екскретують дрібніші молекули [7].

Багато сторін механізму розвитку морфофункціональних змін за медикаментозних гепатитів вивчені недостатньо. Вважається, що серед морфологічних варіантів реагування печінки на медикаментозні препарати можна виділити два: доклінічні стадії ураження – компенсаторна гепатомегалія, стеатоз; маніфестні стадії ура-

Таблиця 1.

Перелік препаратів і речовин, які впливають на активність ферментів P_{450}

Індукція	Інгібування
Фенобарбітал	Аміодарон
Фенітоїн	Циметидин
Карбамазепін	Еритроміцин
Примідон	Грейпфрутовий сік
Етанол	Ізоніазид
Глюкокортикоїди	Кетоконазол
Рифампін	Метронідазол
Гризеофульвін	Сульфаніламід
Хінін	Хінідин

ження – гепатози (жировий, холестатичний), гепатити, токсичний некроз.

Найчастіше медикаментозні ураження печінки розвиваються під час лікування декількома препаратами одночасно або при повторному курсі терапії. При цьому не завжди спостерігають залежність від тривалості лікування. Виникнення таких гепатитів пов'язано з неспецифічними гіперергічними реакціями організму. Патологічний процес складається із розладів секреції і екскреції та імунологічної реакції мезенхіми.

За механізмом дії ліки з гепатотоксичним впливом поділяють на дві групи – прямої та непрямой гепатотоксичної дії. Ліки прямої дії є протоплазматичними отрутами і пошкоджують тканини організму. Їх токсичність пов'язана з дією на клітинні мембрани, ендоплазматичний ретикулум, мембрани мітохондрій. Розвиток токсичного ураження часто нагадує картину вірусного гепатиту, не відрізняються також і морфофункціональні зміни в печінці [3].

Речовини з непрямим механізмом дії викликають конкурентне гальмування специфічних метаболічних процесів в печінці без суттєвих уражень інших органів; ефект препаратів не залежить від застосовуваної дози. Ці речовини можуть викликати різні реакції: гепатитоподібні, алергійний холестатичний гепатит, внутрішньопечінковий холестаза. Гепатитоподібні реакції найчастіше спостерігаються під час лікування препаратами гідразинового ряду (ізоніазид) і можливі після припинення лікування або при повторних його курсах.

Таким чином, за механізмом патологічної дії, лікарські засоби класифікують в наступні групи:

- лікарські засоби, здатні викликати утворення антитіл і проявляти гепатолітичні реакції (ПАСК, фенацетин, хінін);
- препарати, які порушують біліарну екскрецію (холецистографічні засоби);

Таблиця 2.

Ліки, які індукують імунні реакції

Безпосередня токсична дія	Зміни метаболізму	Ураження, подібні до патології при вірусному гепатиті	Грануломатозний гепатит	Запальний холестаза	Хронічний гепатит
Парацетамол Аміодарон Аспірин Алкоголь Тяжкі метали Метотрексат Токсини грибів (фаллоїдин) Чотирихлористий вуглець	Андрогени Кортикостероїди Естрогени Етанол Тетрацикліни (в/в введення)	Галотан Ізоніазид Оксацилін Фенітоїн Сульфаніламід Вальпроєва кислота	Алопуринол Гідралазин Фенілбутазон Фенітоїн Хінідин Сульфаніл – амід	Хлорпромазин Хлорпропамід Еритроміцин Тіазиди	Парацетамол Аспірин Ізоніазид Метилдофа Оксифеніза- тин

- ліки, здатні локалізуватися в мітохондріях і впливати на ензими гепатоцитів (тетрациклін);
- препарати, які викликають реакції за типом антиген-антитіло (аміназин);
- ліки, які схильні давати алергійні реакції (табл. 2) [3].

При токсико-алергійних гепатитах поряд з токсичною дією препарату включається імунопатологічний механізм з розвитком медикаментозної алергії. Деякі лікарські препарати, враховуючи їх хімічну структуру, здатні індукувати антитілогенез, інші вступають у зв'язок з білком печінки, набуваючи антигенних властивостей.

Роль автоімунних факторів у механізмі розвитку медикаментозних гепатитів підтверджується виявленням у хворих антитіл в протоплазмі гепатоцитів і цитоплазмі жовчних протоків.

Клінічно токсико-алергійні гепатити медикаментозного генезу часто перебігають за типом холестатичних. Найчастіше їх викликають протитуберкульозні препарати, препарати фенотіазинового ряду, антибіотики, похідні піразолону, гормональні препарати. У свій час, лікарські препарати і патологія гепато-біліарної системи, яка ними викликається, були систематизовані (табл. 3) А.Ф. Блюгером (1985).

Час появи токсичного гепатиту не залежить від тривалості лікування: у деяких пацієнтів ознаки хвороби виникали після одноразового прийому препаратів, у інших – через 6 – 12 місяців лікування. У більшості хворих відміна препарату призводить до клінічного виздоровлення, хоча у деяких і після відміни препарату клінічні прояви гепатиту прогресують.

Таблиця 3.

Класифікаційна схема медикаментозних уражень печінки

Група лікарських засобів	Клініко-морфологічна характеристика ураження печінки
Туберкулостатичні препарати II ряду (піразинамід, етіонамід та ін.)	Гострий гепатит подібний до вірусного
Туберкулостатичні препарати I ряду (ПАСК, ГІНК)	Гострий гепатит у поєднанні з алергійними проявами, холестатичний гепатит
Похідні фенотіазину ("великі транквілізатори")	Холестатичний гепатит, холестатичний гепатоз
Антидепресанти	Гострий гепатит подібний до вірусного
Антибіотики тетрациклінової та ін. груп	Жировий гепатоз, синдром Шехана у вагітних жінок, гострий гепатит
Сульфаніламід	Холестатичний гепатит
Андрогени, анаболічні стероїди, гестагени	Холестатичний гепатоз
Цитостатичні засоби	Гострий гепатит, синдром Бадда – Кіарі при лікуванні меркаптопурином
Тиреостатичні засоби	Гострий гепатит, холестатичний гепатоз
Засоби для наркозу (фторотан)	Гострий гепатит, подібний до вірусного

Фактори ризику розвитку медикаментозно – індукованої гепатотоксичності

- **Раса.** Деякі лікарські засоби виявляють різну токсичність у представників різних рас. Так, наприклад, афро- і латиноамериканці можуть бути сприйнятливішими до токсичної дії ізоніазиду. Інтенсивність обміну речовин знаходиться під контролем ферментів P₄₅₀ і варіює щодо кожного пацієнта.
- **Вік.** Медикаментозні гепатотоксичні реакції рідко зустрічаються у дітей. Дорослі мають підвищений ризик ушкодження печінки, що пояснюється зниженням кліренсу і печінкового кровотоку, одночасним прийманням декількох препаратів і взаємодією між ними, зменшенням розмірів печінки.
- **Стать.** За нез'ясованих причин виникнення гепатотоксичних реакцій у відповідь на прийом лікарських засобів частіше спостерігається у жінок.
- **Вживання алкоголю** (циротичні зміни печінки, що впливають на метаболізм лікарських препаратів; виснаження запасів гепатопротектора глутатіону, внаслідок чого підвищується сприйнятливість організму до токсичного впливу препаратів).
- **Генетичні чинники.** Унікальний для кожної людини ген кодує синтез протеїнів цитохрому P₄₅₀. Генетичні відмінності каталітичної активності ферментів цитохрому P₄₅₀ можуть служити причиною розвитку ідіосинкразії на препарат.
- **Захворювання печінки та інша супутня патологія.** В осіб, хворих на СНІД, які страждають від недоїдання, можуть проявлятися реакції на прийом ліків, що асоціюються зі зменшенням запасів глутатіону в організмі.
- **Лікарська форма препарату.** Тяжке ушкодження печінки може викликати лікарський засіб більш тривалої дії. У таблиці 4 представлені препарати, при використанні

Таблиця 4.

Фактори ризику медикаментозного ураження печінки

Фактори ризику	Препарати
Жіноча стать	Галотан, нітрофурантоїн, суліндак
Чоловіча стать	Амоксицилін/клавуланова кислота
Похилий вік	Ацетаминофен, галотан, ізоніазид, амоксицилін/клавуланова кислота
Молодий вік	Саліцилати, вальпроєва кислота
Харчова деривація	Ацетаминофен
Високий індекс маси тіла / ожиріння	Галотан
Цукровий діабет	Метотрексат, ніацин
Ниркова недостатність	Тетрациклін, алопуринол
СНІД	Триметоприм/сульфаметоксазол
Гепатит С	Ібупрофен, ритонавір, флутамід
Патологія печінки в анамнезі	Ніацин, тетрациклін, метотрексат

яких, за наявності факторів ризику, можуть розвинути гепатотоксичні реакції [16, 17, 18].

Діагностика токсичного ураження печінки є дещо утрудненою. У хворих з порушеннями лабораторних показників потрібно зібрати докладний анамнез щодо вживання ними ліків і контакту з токсичними речовинами [19]. Особливо важко зібрати такі дані у випадку захворювання у дітей, коли підозрюється вживання ними ліків, призначених для дорослих членів сім'ї.

Діагностику токсичного ураження печінки дещо спрощує клінічна картина, яка може відрізнятися при різних спожитих речовинах [20].

Нажаль, не існує специфічних діагностичних тестів для розпізнавання токсичного ушкодження печінки. Зазвичай спостерігається:

- підвищена активність амінотрансфераз;
- підвищений вміст білірубіну;
- підвищення активності лужної фосфатази;
- підвищена активність гамаглюта-

Таблиця 5.

Характерні зміни, що спостерігаються внаслідок гепатотоксичної дії вибраних ліків і хімічних чинників

Картина клінічна/морфологічна	Ліки/токсини
Гострий гепатит	А-метилдопа, ізоніазид, галоман
Зональний некроз	Ацетамінофен (парацетамол)
Запалення печінки – холестаз	Еритроміцин, хлоропромазин, азатіоприн, ніфурантоїн
Холестаз	Естрогени, пероральні контрацептиви, циклоспорин, галоперидол
Жирова дистрофія і/або некроз (ознаки, котрі нагадують алкогольне пошкодження печінки)	Пергексилін, аміодарон
Фосфоліпідоз	Аміодарон
Дрібнокраплинна жирова дистрофія	Вальпроєва кислота, тетрациклін
Великокраплинна жирова дистрофія+фіброз	Метотрексат
Зернистість	Сульфонаміди, фенілбутазон, карбамазепін
Холагенний стеатоз	Практолол, хлорпропамід
Холангіт	Флоксуридин, який вводиться через печінкову артерію
Жовчокам'яна хвороба	Цефтріаксон, дипіридамом
Печінкові знаки – reliosis hepatis	Естрогени, андрогени
Тромбоз ворітної вени	Естрогени, пероральні контрацептиви
Венооклюзійна хвороба	Тіогуанін, бусульфан, алкалоїди пірролізидину
Вторинна гіпертензія (не з приводу стеатозу)	Вінілу хлорид, арсен, азатіоприн
Ураження судин печінки	Естрогени, пероральні контрацептиви, анаболічні стероїди
Новоутвори печінки	Естрогени, пероральні контрацептиви
Порфірія	2, 3, 7, 8 тетрахлородібензо-р-діоксин, хлорохін

мілтранспептидази;

- порушення в системі згортання крові.

У деяких хворих потрібно проводити біопсію печінки, хоча не завжди її результати є остаточними. Проявом токсичного ушкодження печінки при гістологічному дослідженні є дистрофія або некроз гепатоцитів, гіпертрофія зірчастих клітин, розриви жовчних шляхів, що часто інтерпретується патологоанатомом як неспецифічне запалення печінки [21]. Не часто вдається з'ясувати, чи ушкодження печінки спровоковане токсичною дією ліків, чи є наслідком хвороби, яка зумовила вживання даних ліків.

При проведенні **диференційної діагностики** доцільно розглянути вірусне запалення печінки, спровоковане як гепатотропними, так і негепатотропними вірусами. Важливим у даному випадку є епідеміологічний анамнез і результати серологічних досліджень.

У випадку холестазу потрібно виключити інші причини його появи, зокрема, механічну жовтяницю.

У випадках гіпербілірубінемії в дифдіагностиці доцільно розглянути гемолітичну жовтяницю, спричинену застосуванням фенацетину, хініну, ПАСК, сполук олова [7, 8].

Клінічні та лабораторні прояви

Ознаки медикаментозної гепатотоксичності дуже різні – від безсимптомного підвищення рівня печінкових ензимів до блискавичної печінкової недостатності. Основні симптоми гепатоцелюлярного ураження у таких пацієнтів проявляються підвищен-

ням амінотрансфераз або холестазом із підвищеною концентрацією лужної фосфатази (з/без гіпербілірубінемії). Крім того, необхідно пам'ятати, що є лікарські засоби, які викликають помірне підвищення рівня амінотрансфераз із наступною адаптацією до цього стану, а є інші, які спричиняють істинну токсичність, що вимагає відміни препарату.

Підвищення рівня амінотрансфераз із гострим гепатоцелюлярним ушкодженням. Гепатоцелюлярне медикаментозно-індуковане ураження печінки діагностують при підвищенні рівня аланінамінотрансферази (АлАТ) більше ніж у 2 рази порівняно з верхніми показниками референтних значень, за умов нормальної або дещо підвищеної концентрації лужної фосфатази. Переважання підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АсАТ) над таким рівнем АлАТ (понад 2 рази) свідчить про наявність алкогольного гепатиту. Менше підвищення концентрації АсАТ порівняно з АлАТ зазвичай спостерігається в осіб із вірусним гепатитом. При вірусному і медикаментозному гепатитах рівень АсАТ і АлАТ неухильно зростає і досягає максимуму в діапазоні понад тисячу одиниць протягом 7–14 днів. Низка препаратів, таких як ацетаминофен, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП), інгібітори ангіотензин-перетворювального фермента (АПФ), нікотинова кислота, ізоніазид, еритроміцин, протигрибкові засоби (гризеофульвін, флуконазол), можуть викликати підвищення рівня АсАТ.

Підвищення рівня амінотрансфераз і білірубіну призводить до субфульмінантного або блискавичного некрозу. При збільшенні гепатоцелюлярного ушкодження рівень білірубіну неухильно підвищується, що свідчить про гірший прогноз захворювання. За наявності некон'югованої гіпербілірубінемії (фракція непрямого білірубіну > 80% від загального) припускають гемоліз або синдром Жільбера, а кон'югованої (фракція прямого білірубіну > 50% від загального) – гепатоцелюлярну дисфункцію або холестаза.

Субфульмінантну печінкову недостатність найчастіше спричиняють:

- прийом ацетаминофенону, галотану, метоксифлурану, енфлурану, тровафлоксацину, кетоконазолу;
- отруєння грибами, сульфатом заліза, фосфором;
- інтоксикація кокаїном.

До масивного некрозу печінки призводить використання ізоніазиду, фенітоїну, фенелзину, сертраліну, напроксену, диклофенаку.

Підвищення рівня лужної фосфатази (гостре холестатичне ушкодження). Гострий внутрішньопечінковий холестаза поділяють на дві основні категорії: холестаза із ураженням гепатоцитів і без гепатоцелюлярного пошкодження (слабка жовтяниця або суто холестаза).

Серед найпоширеніших біохімічних відхилень виявляють підвищення рівня лужної фосфатази, як правило, без гіпербілірубінемії. До часто вживаних препаратів, що зумовлюють холестатичне ураження, належать: аміназин, ципрофлоксацин, офлоксацин, циметидин, фенітоїн, напроксен, каптоприл,

еритроміцин, азитроміцин, диклоксацилін. Прийом амоксилаву призводить до виникнення холестатичної жовтяниці. Причиною позапечінкового холестаза, що розвивається вторинно за наявності жовчокам'яної хвороби, є застосування препаратів суліндак і октреотид.

Токсичне ушкодження печінки найчастіше спровоковане дією гепатотоксичних субстанцій (токсинів або ліків). У дорослого населення дане ушкодження доволі часто пов'язане із застосуванням протиаритмічних, гіпотензивних, гіполіпідемічних та антидепресивних ліків (рис. 1).

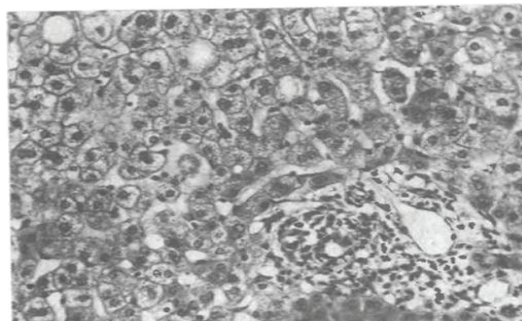


Рисунок 1. Хронічний персистуючий гепатит медикаментозної етіології (спостереження Т.Н. Дрозд).

На фоні тривалого прийому антидепресантів і туберкулостатиків виявлено розвиток лімфоцитарних інфільтратів в порталних трактах, потовщення строми.

Додатковим чинником, який потенціює гепатотоксичність деяких речовин у хворих похилого віку, є уповільнений метаболізм в тканині печінки. Багато випадків залишаються нерозпізнаними у зв'язку з труднощами діагностики. Враховуючи це, важко визначити реальну частоту даного явища [22].

У Західній Європі гострі медикаментозні гепатити складають 20% блискавичних форм гепатитів, в Японії – 10%, у Росії – близько 5%. Співвідношення гострих вірусних гепатитів і гострих медикаментозних гепатитів становить 4 – 6 : 1. У Франції частота медикаментозного ушкодження печінки – 14 випадків на 100000 осіб. Щороку у зв'язку з цим госпіталізують 12% пацієнтів, помирає – 6% хворих [16].

Встановлено, що у 20% хворих на медикаментозний гепатит з жовтяни-

цею існує ризик розвитку фульмінантної форми гепатиту. На сьогоднішній день 30 – 40% пацієнтів з такою патологією мають змішані етіологічні фактори (медикаментозно-вірусні, медикаментозно-алкогольні) ураження печінки, причому значно рідше діагностують моноетіологічні гострі медикаментозні гепатити [23].

Підвищена схильність печінки до ураження хімічними чинниками пояснюється її важливою роллю в метаболізмі різноманітних ендо- та екзогенних сполук [24, 25].

Література

1. Медикаментозно-індукована гепатотоксичність // Медицинские аспекты здоровья женщин. – 2011. – №7/2. – С. 51 – 57.
2. С.М. Дроговоз, А.П. Гудзенко, Я.А. Бутко и др. // Побочное действие лекарств. – Сим, Харьков. – 2010. – 479с.
3. Е.И. Змушко, Е.С. Белозеров // Медикаментозные осложнения. – Питер. – 2001. – 425 с.
4. Т.Н. Калви, Н.Е. Уильямс // Фармакология для анестезиолога (книга первая). – Бином. – 2007. – 177 с.
5. Hussaini S.H., Farrington E.A. Idiosyncratic drug-induced liver injury: an overview. // Expert Opin. Drug. Saf. – 2007 – Nov; Vol. 6(6): – P. 673–684.
6. de Abajo F.J., Montero D., Madurga M., et al. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2004; – Vol. 58: – P.71–80.
7. Mengoli M., Parmeggiani D., Mengoli M.C., et al. Drug-induced hepatotoxicity: clinical and biochemical features of 26 patients and a review of the literature. // Recent Prog. Med. – 2011. Vol. Jun; 102(6): – P. 253–260.
8. Chang C.Y., Schiano T.D. Review article: drug hepatotoxicity. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2007 – MayVol. 15; 25(10): – P. 1135–1151.
9. Malhotra S, Pandhi P. Analgesics for pediatric use. Indian. Pediatr. 2000; 67 (8): 589 – 590.
10. O'Connor N.R. FDA boxed warnings: how to prescribe drugs safely. // Am. Fam. Physician. – 2010 – FebVol. 1;81(3) – P. 298–303.
11. Aithal G.P., Rawlins M.D., Day Ch.–P. Accuracy of hepatic adverse drug reaction reporting in one English health region. // BMJ – 1999; – Vol. 319: – P. 1541.
12. Lee W.M., Senior J.R. Recognizing drug-induced liver injury: current problems, possible solutions. // Toxicol. Pathol. – 2005; – Vol. 33(1): – P.155–164.
13. Bell L.N., Chalasani N. Epidemiology of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. // Semin. Liver. Dis. – 2009; – Vol. 29(4): – P. 337–347.
14. Navarro V.J., Senior J.R. Drug-related hepatotoxicity. // N. Engl. J. Med.– 2006; – Vol. 354(7): – P. 731–739.
15. О.Я. Бабак, І.С. Чекман //Клінічна фармакологія. – Медицина. – 2010. – 774 с.

16. Sgro C., Clinard F., Ouazir K., et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study // *Hepatology* – 2002; – Vol. 36: – P. 451–455.
17. Giri S., Nieber K., Bader A. Hepatotoxicity and hepatic metabolism of available drugs: current problems and possible solutions in preclinical stages. // *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.* – 2010. – Aug; Vol. 6(8): – P. 895–917.
18. Andrade R.J., Lucena M.I., Fernandez M.C., et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. // *Gastroenterology*. – 2005; Vol. 129: – P. 512–521.
19. Zhou Q., Yan X.F., et al. Rational prescription of drugs within similar therapeutic or structural class for gastrointestinal disease treatment: drug metabolism and its related interactions. // *World. J. Gastroenterol.* – 2007 – NovVol. 14; 13(42): – P. 5618–5628.
20. Lacroix I, Lapeyre – Mestre M, Bagheri H. Nonsteroidal anti – inflammatory drug – induced liver injury: a case – control study in primary care. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2004; 18: 201 – 206.
21. 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*. – 2008; – Vol. 47 – P. 2003–2009.
22. Scott H.D., Rosenbaum S.E., Waters W.J., et al. Rhode Island physicians' recognition and reporting of adverse drug reactions // *R. I. Med J.* – 1987;– Vol. 70: – P. 311–316.
23. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver // *Semin. Liver. Dis.* – 2002; – Vol. 22: – P. 145–155.
24. Ghabril M., Chalasani N., Bjornsson E. Drug-induced liver injury: a clinical update. // *Curr. Opin. Gastroenterol* – 2010 – May; Vol. 26(3): – P. 222–226.
25. Robles M., Toscano E., Cotta J., et al. Antibiotic-induced liver toxicity: mechanisms, clinical features and causality assessment. // *Curr. Drug. Saf.* – 2010 – Vol. 2; 5(3): – P. 212–222.