

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

© Коваленко Е. Ю.

УДК 615. 2:612. 354:616 – 085

Коваленко Е. Ю.

ОСОБЕННОСТИ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ –
ВАЖНЫЙ ВОПРОС РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ (часть 1)

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗУ»

(г. Днепропетровск)

Научная работа является фрагментом комплексной НИР кафедры фармакологии, клинической фармакологии и фармакоэкономики ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗУ» «Розробка методологій оцінки дії анальгетиків, анестетиків, антиоксидантів та їх комбінацій в умовах експериментальної патології ЦНС», № 0102U00344 та «Особливості дії нейро- та психотропних лікарських засобів в умовах екстремальних ситуацій», № 0199U001559.

Достаточно часто врачи встречаются с пациентами, у которых возникает целый ряд жалоб на повышенную утомляемость, раздражительность, снижение настроения, немотивированную слабость, повышенный уровень тревожности, ухудшение памяти, внимания, а также нарушения сна (сонливость днем и бессонница ночью), профессиональную, социальную дезадаптацию, потерю интереса к происходящему, апатичность. Эти неспецифические симптомы могут быть ранними признаками **хронических заболеваний** печени различной этиологии:

Хронические заболевания печени

- Вирусные заболевания
- Алкогольные заболевания
- Аутоиммунные заболевания
- Изменения печени при нарушениях обмена веществ
- Опухоли печени
- Медикаментозные поражения
- Изменения печени при других заболеваниях и патологических состояниях

В своей клинической практике врач может столкнуться с гепатомегалией у пациента как при диффузных (острый и хронический гепатит, цирроз печени, стеатоз печени), очаговых (опухоли печени, непаразитарные кисты печени, эхинококкоз, туберкулез, абсцесс печени и др.) заболеваниях печени, так и при болезнях накопления, заболеваниях кровеносной системы (о. и хр. лейкозы, лимфомы, миеломная болезнь, лимфоаденопатии и др.), а также заболеваниях сердечно-сосудистой системы, протекающих с явлениями сердечной недостаточности [6].

В связи со сложностью диагностики и определения причин возникновения заболеваний печени, особенно хотелось обратить внимание врача на **медикаментозные поражения печени**. На сегодняшний день известно более тысячи наименований лекарственных препаратов, приводящих к развитию медикаментозного гепатита. По данным литературы частота лекарственных гепатитов составляет от 1% до 28% всех побочных действий, связанных с медикаментозной терапией [4]. Лекарственные препараты являются причиной желтухи у 2% больных, которые нуждаются в госпитализации. Токсичность действия лекарств увеличивается при приеме двух – трех препаратов, а при одновременном приеме шести и более лекарств вероятность токсического повреждения печени увеличивается до 80%. Скорость развития лекарственного гепатита на фоне приема медикаментов варьирует от нескольких суток до нескольких лет. Исследования показали, что в США до 25% случаев фульминантная печеночная недостаточность была обусловлена лекарственными средствами [1, 10].

Поскольку печень играет важнейшую роль в метаболизме химических веществ в организме человека, то врачу необходимо понимать, что **любое лекарственное средство при определенных условиях** может спровоцировать нарушения функции печени [1, 2, 5].

Сегодня постоянно растет информация о гепатотоксическом действии многих препаратов, поэтому вопросы защиты печени при приеме лекарственных средств (ЛС) имеют особую важность.

Достаточно часто нарушения функции печени могут возникать при таких условиях:

1) неправильном применении препаратов (превышение разовой и/или курсовой дозы, отсутствие коррекции доз у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью, особенно при приеме более 2-3 лекарственных средств одновременно (полипрагмазия);

2) бесконтрольном самостоятельном приеме пациентом многих групп безрецептурных препаратов (вследствие самолечения, агрессивной рекламы ЛС), в том числе использование растительных средств и БАДов без консультации врача;

3) недостаточном количестве времени у врача для индивидуальной работы с каждым пациентом и отсутствие глубоких знаний о побочных эффектах и взаимодействиях ЛС, особенно при совместном их приеме (п. 1);

4) увеличении числа сопутствующих заболеваний у пожилых людей, что приводит к увеличению количества назначений ЛС в геронтологической практике и повышению нагрузки на печень у данной категории пациентов.

Изменение чувствительности к действию препаратов может возникать в зависимости от способа введения (тетрацилин) и особенности взаимодействия препаратов (ряд антибиотиков потенцируют гепатотоксичность), а также от возраста, пола и ряда других факторов. Известно, что у молодых людей повышена чувствительность к ацетилсалициловой и вальпроевой кислотам, а у пожилых – к изониазиду, галотану, парацетамолу.

Установлению причинно-следственной связи между возникновением поражений печени и приемом ЛС помогают проводимые **ретроспективные эпидемиологические исследования**, основанные на анализе баз данных [4, 14].

За последние 10 лет распространенность лекарственных поражений печени (ЛПП) многократно возросла. Но сегодня отсутствуют специфические маркеры для распознавания ЛС, что вызывает трудности в установлении связи поражений печени с приемом конкретного препарата. Чаще всего эта связь предполагается лечащим врачом, так как по клинической, биохимической и морфологической картине нарушения функции печени при приеме ЛС в большинстве случаев не отличаются от аналогичных заболеваний другой этиологии (острый или хронический гепатит, острые или хронические холестатические нарушения, алкогольная болезнь печени и т. д.) [3, 5, 7].

По влиянию на *изменение биохимических показателей* препараты, наиболее часто вызывающие гепатотоксичность, подразделяют на:

- печеночноклеточный вариант (повышение уровня аланинаминотрансферазы, АЛТ),
- мешанный вариант (повышение щелочной фосфатазы (ЩФ) и АЛТ),
- холестатический вариант (повышение уровня ЩФ и тимоловой пробы).

Поэтому в клинической практике необходимо либо избегать гепатотоксичных ЛС при возможности назначения альтернативных препаратов: сульфаниламидных ЛС, гепатотоксичных антибиотиков, повторного применения галотана при проведении анестезии [3, 5], либо при необходимости назначения гепатотоксичных ЛС соблюдать адекватные меры защиты печени.

Для более точного установления причинно-следственной связи лекарственного поражения печени с приемом конкретного ЛС разработано несколько шкал, среди которых наиболее широкое применение у производителей и регуляторных органов получила шкала RUCAM (Roussel Uclaf Causality

Assessment Method). Данная шкала основана на оценке следующих критериев: время возникновения лекарственного поражения печени, его клиническое течение, факторы риска, сопутствующие препараты, «нелекарственные» причины поражения печени, опубликованная информация о гепатотоксичности подозреваемого препарата и ответ на его повторное введение и т. д. [9].

Возобновление нежелательной реакции при повторном введении препарата является одним из наиболее важных критериев при определении причинно-следственной связи, однако повторное назначение ЛС после прекращения лечения связано с высоким риском, так как может привести к быстрому развитию более тяжелого рецидива лекарственных поражений печени. Однако исследования показали, что данный метод также не может рассматриваться в качестве надежного метода определения причинно-следственной связи ЛПП с препаратом [16].

Также в настоящее время исследуются факторы риска развития идиосинкратических медикаментозных нарушений функции печени. Изучена корреляция между определенными генетическими факторами и риском развития гепатотоксичности при применении ряда групп препаратов: нестероидных противовоспалительных препаратов, противотуберкулезных препаратов, антибиотиков пенициллинового ряда (амоксциллин/клавуланат и флоксациллин) и ряда других. Однако сегодня отсутствуют доступные для рутинного применения фармакогенетические тесты [11, 13]. Кроме того, для развития идиосинкратической реакции в большинстве случаев, по-видимому, необходимо комплексное воздействие нескольких факторов, включая генетические и факторы окружающей среды. Проведенные исследования показали, что флулоксациллин-индуцированное поражение печени сильно коррелирует с наличием аллеля HLA-B*5701, но поражения печени при приеме этого препарата развивается только у одного из 500-1000 носителей этого аллеля [8]. Для изучения клинических, генетических, иммунологических и других факторов риска развития поражения печени в США создана Сеть лекарственных поражений печени (Drug-Induced Liver Injury Network), ведущая проспективный регистр пациентов с доказанными лекарственными нарушениями функции печени, изучающая и разрабатывающая более совершенные методы определения причинно-следственной связи между приемом ЛС и возникновением патологии со стороны печени [11].

Важность влияния препаратов на функции печени трудно переоценить – гепатотоксичность в последние десятилетия является главным основанием для отзыва ЛС с фармацевтического рынка и внесения изменений в инструкции по медицинскому применению препаратов [12]. Например, в США в период с 1976 по 2005 г. 21 % всех отозванных с рынка препаратов были отозваны именно в связи с гепатотоксичностью [15]. Важнейшим условием принятия такого решения регуляторными органами является соотношение польза/риск, которое зависит не

только от фармакологических свойств конкретного препарата, но и от наличия на рынке альтернативных ЛС с лучшим соотношением польза/риск.

К наиболее опасным **по частоте возникновения гепатотоксичности** можно отнести следующие группы препаратов:

1. Нестероидные противовоспалительные ЛС;
2. Противоопухолевые ЛС;
3. Антибиотики;
4. Нейротропные ЛС (нейролептики, транквилизаторы, антидепрессанты, противосудорожные);

5. Средства для наркоза.

Поскольку высокий риск токсического действия на печень имеют группы препаратов, достаточно часто применяемые в клинической практике, то мы полагаем особенно важным акцентировать внимание врача на данном виде нежелательных побочных реакций препаратов.

В дальнейшем нами будут рассмотрены частные особенности влияния на печень как отдельных препаратов, так и их комбинаций при комплексном лечении различных заболеваний.

Література

1. Бабак О. Я. Современные представления о лекарственно-индуцированном поражении печени / О. Я. Бабак. – Режим доступа health-ua.org/archives/health/2184.html.
2. Кантемирова Р. К. Фармакотерапия в геронтологической практике : руководство для врачей / Р. К. Кантемирова, В. Г. Чернобай, А. Л. Арьев, С. Д. Дзахова. – СПб. : СпецЛит, 2010. – 160 с.
3. Пасечник И. Н. Печеночная недостаточность: современные методы лечения / И. Н. Пасечник, Д. Е. Кутепов. – М. : ООО «Медицинское информационное агенство», 2009. – 240 с.
4. Полунина Т. Е. Лекарственные поражения печени: вопросы теории и практики / Лечащий врач. – 2005. – №3. – Режим доступа <http://www.lvach.ru/2005/03/4532319>.
5. 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.
6. Фармакотерапия: учебник для студентов фармацевтических факультетов: перевод с укр. яз. / под ред. О. В. Крайдашенко, И. Г. Купновицкой, Ин. Клища, В. Г. Лизогуба. – Винница : Нова Книга, 2013. – 536 с. : ил.
7. Aithal G. P. Accuracy of hepatic adverse drug reaction reporting in one English health region / G. P. Aithal, M. D. Rawlins, Ch. – P. Day // *BMJ*. – 1999. – Vol. 319. – P. 1541.
8. Daly A. K. HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin / A. K. Daly, P. T. Donaldson, P. Bhatnagar [et al.] // *Nat. Genet.* – 2009. – Vol. 41. – P. 816-821.
9. Danan G. Causality assessment of adverse reactions to drugs. I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries / G. Danan, C. Benichou // *J. Clin. Epidemiol.* – 1993. – Vol. 48. – P. 1323-1330.
10. Drug-induced hepatitis. Medline Plus. US National Library of Medicine and the National Institutes of Health website. Available at : <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000226.htm>. Accessed August 4, 2005.
11. Fontana R. J. Drug-Induced Liver Injury Network (DIUN) prospective study: rationale, design and conduct / R. J. Fontana, P. B. Watkins, H. L. Bonkovsky [et al.] // *Drug. Saf.* – 2009. – Vol. 32(1). – P. 55-68.
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. 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. e1921-1924.
14. Lee W. M. Recognizing drug-induced liver injury: current problems, possible solutions / W. M. Lee, J. R. Senior // *Toxicol. Pathol.* – 2005. – Vol. 33 (1). – P. 155-164.
15. Leitner J. M. Hepatotoxicity of antibacterials: Pathomechanisms and clinical / J. M. Leitner, W. Graninger, F. Thalhammer // *Infection.* – 2010. – Vol. 38. – P. 3-11.
16. Rochon J. Reliability of the Roussel Uclaf Causality Assessment Method for assessing causality in drug-induced liver injury / J. Rochon, P. Protiva, L. B. Seeff [et al.] // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 48 (4). – P. 1175-1183.

УДК 615. 2:612. 354:616 – 085

ОСОБЛИВОСТІ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ВАЖЛИВЕ ПИТАННЯ РАЦІОНАЛЬНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ (частина 1)

Коваленко О. Ю.

Резюме. У статті здійснено аналіз причин виникнення хронічних захворювань печінки та зроблено акцент на проблему токсичної дії лікарських засобів при їх клінічному використанні. Розглянуто найбільш загальні причини та механізми виникнення небажаних побічних ефектів препаратів на печінку. У роботі показано основні критерії визначення причинно-послідовного зв'язку між призначеними лікарем лікарськими засобами та можливим проявом небажаної побічної дії на печінку. Також виділено основні групи препаратів, що володіють найбільшим ризиком токсичної дії на печінку.

Ключеві слова: гепатотоксичність, побічні ефекти, лікарські засоби.

УДК 615. 2:612. 354:616 – 085

ОСОБЕННОСТИ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ – ВАЖНЫЙ ВОПРОС РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ (часть 1)

Коваленко Е. Ю.

Резюме. В статье представлен анализ причин возникновения хронических заболеваний печени и сделан акцент на проблему токсичного воздействия лекарственных средств при их клиническом применении.

Рассмотрены наиболее общие причины и механизмы возникновения неблагоприятных побочных эффектов препаратов на печень. В работе показаны основные критерии определения причинно-следственной связи между назначенными врачом лекарственными препаратами и возможным проявлением неблагоприятного побочного действия на печень. Также выделены основные группы препаратов, обладающие наибольшим риском токсического воздействия на печень.

Ключевые слова: гепатотоксичность, побочные эффекты, лекарственные средства.

UDC 615. 2:612. 354:616 – 085

Features of Hepatotoxicity of Drugs – an Important Question of Rational Pharmacotherapy. Literature Review (Part 1)

Kovalenko O. Yu.

Abstract. Often doctors meet with patients who have a complaint of fatigue, irritability, depressed mood, fatigue, loss of memory and attention, sleeping disorders, etc. These nonspecific symptoms may be early signs of chronic liver disease. I would particularly like to pay the doctor's attention to liver disorders caused with using medicaments. Today we know more than a thousand names of drugs, leading to the development of drug-induced hepatitis. According to the literature, the frequency of drug hepatitis ranges from 1% to 28% of all side effects associated with drug therapy. Toxicity of drugs increasing during using two – three drugs, and while taking six or more medicines toxic liver damage probability increases to 80%.

Because the liver plays a vital role in the metabolism of chemicals in the human body, the doctor should understand that any drug under certain conditions can cause abnormal liver function.

Today information about hepatotoxic effects of many drugs constantly growing, so the protection of the liver when taking medicines is particularly important.

Quite often, abnormal liver function can occur under these conditions:

1) incorrect use of drugs (in excess of one-time and / or course doses, no dose adjustments in patients with renal or hepatic insufficiency, especially when taking over 2-3 drugs simultaneously (polypharmacy);

2) uncontrolled self-administration by the patient of many groups of drugs which don't need prescription (due to self-medication, aggressive advertising), including the use of herbal medicines and dietary supplements without consulting your doctor;

3) insufficient time at the doctor for individual work with each patient and the lack of deep knowledge about the side effects and interactions of drugs, especially when both are receiving;

4) increasing the number of accompanying diseases of older people leading to an increase in the number of appointments with drugs in gerontological practice and increased stress on the liver in these patients.

Changing the sensitivity to drugs can occur depending on the mode of administration (tetracycline) and interaction of drugs (several antibiotics potentiate hepatotoxicity), as well as the age, sex and other factors. It is known that young people have increased sensitivity to acetylsalicylic and valproic acid, and the elderly – to isoniazid, halothane, paracetamol.

The retrospective epidemiological studies based on the analysis of databases help to establish causal link between the occurrence of hepatic lesions and receiving help drugs.

Over the past 10 years the prevalence of drug liver disease has grown vastly. But today there are no specific markers to detect drugs that causes difficulty in establishing a connection with the acquisition liver disease of a particular drug. More often this relationship supposed by doctor as clinical, biochemical and morphological picture of liver dysfunction when taking drugs in most cases does not differ from similar diseases of other etiologies (acute or chronic hepatitis, acute or chronic cholestatic disorders, alcoholic liver disease, etc. etc.).

In clinical practice, it is necessary either to avoid hepatotoxic drugs when possible alternative appointment (other) drugs, or observe adequate protection of the liver.

For more accurate establishing a causal relationship to drug receiving and liver damage developed several scales, among which the most widely used in manufacturers and regulatory agencies received scale RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method). To study the clinical, genetic, immunological and other risk factors for liver disease in the United States was created a network of medicinal liver disease (Drug-Induced Liver Injury Network), studying improved methods of determining the causal link between receiving drugs and the emergence of pathology of the liver.

Hepatotoxicity in recent decades is the main reason for withdrawal of drugs from the market and changes in the instructions for medical use. The most important condition of such a decision is benefit / risk ratio. Among the most dangerous in the incidence of hepatotoxicity include the following groups of drugs: non-steroidal anti-inflammatory drugs, anti-tumor antibiotics, neurotropic drugs for narcosis.

As a group of drugs often used in clinical practice have a high risk of toxic effects on the liver, we believe particularly important for doctors to focus on this type of undesirable side reactions of drugs.

Keywords: hepatotoxicity, side effects, medicines.

Рецензент – проф. Скрипник І. М.

Стаття надійшла 23. 07. 2014 р.