

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ

ВИПУСКНА МАГІСТЕРСЬКА РОБОТА

**На тему: « КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ КОРЕКЦІЇ
МЕДИКАМЕНТОЗНИХ ГЕПАТИТІВ У ДІТЕЙ»**

Виконав: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи 7802

Напряму підготовки (спеціальності)

226 «Фармація»

Освітньої програми «Фармація»

Вінницька Дар'я Ігорівна

Науковий керівник: к.фарм.н., ас. Ситник І.М.

Рецензент: д.мед.н., професор Березенко В.С.

Київ- 2022

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	3
ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	6
1.1 Характеристика медикаментозного ураження печінки.....	6
1.1.1 Етіологія медикаментозного гепатиту	6
1.1.2 Патогенез медикаментозного гепатиту.....	9
1.2 Ознаки та критерії діагностики медикаментозного ураження печінки для дорослих та дітей.....	12
1.3 Корекція медикаментозного ураження печінки.....	13
1.4 Роль поліпрагмазії (поліфармації) у розвитку токсичних уражень печінки	16
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	17
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ЛИСТКІВ ПРИЗНАЧЕНЬ У ДІТЕЙ З МЕДИКАМЕНТОЗНИМ ГЕПАТИТОМ	20
3.1 Аналіз етіологічних чинників медикаментозного гепатиту.	20
3.2 Оцінка потенційних ризиків взаємодії лікарських засобів у дітей з медикаментозним гепатитом.	21
3.2.2 Особливості фармакокінетики призначення ЛЗ ... Ошибка! Закладка не определена.	
3.3 Корекція листків призначень	22
3.4 Менеджмент ризиків поліфармації лікарської взаємодії у дітей з медикаментозним гепатитом. Ошибка! Закладка не определена.	
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	32
ДОДАДКИ	39

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БАД – біологічно активні добавки ;

ВМН – верхня межа норми ;

ГПН – гостра печінкова недостатність;

ЗБ – загальний білірубін;

ЛЗ – лікарські засоби ;

ЛФ – лужна фосфатаза ;

МУП – медикаментозне ураження печінки ;

НПР – несприятливі побічні реакції;

УДХК – урсодезоксихолева кислота;

ФП – фітопрепарати.

ВСТУП

Актуальність проблеми. Серед ускладнень лікарської терапії досить часто зустрічається ураження печінки, що приблизно в 15-20% випадків може бути причиною гострого медикаментозного гепатиту і може призвести до смерті [62].

Відповідно до фармакоепідеміологічних досліджень токсичні ураження печінки, спричинені прийомом лікарських засобів (ЛЗ) складають 4,2–5,3% від усіх побічних реакцій [3].

За даними Недашківського С.М. у США кожного року реєструються понад двох тисяч випадків на гостру печінкову недостатність, з яких половину складають ЛЗ (39 % ацетамінофену, 13% вплив інших ЛЗ) [7]. Медикаментозне ураження печінки є значною причиною захворювання серед дітей, на нього припадає майже 20% випадків гострої печінкової недостатності. Патологія гепатобіліарної системи у дітей все більше привертає увагу педіатрів у зв'язку з поширеністю та формуванням тяжких форм захворювання [1,12].

Мета дослідження. Дослідити клініко-фармакологічні аспекти корекції медикаментозних гепатитів у дітей.

Матеріали та методи дослідження.

1. Протоколи лікування дітей на медикаментозний гепатит.
2. Історії хвороб пацієнтів.

Завдання дослідження.

1. Провести аналіз етіологічних чинників медикаментозного гепатиту.
2. Оцінити потенційні ризики взаємодії лікарських засобів у дітей з медикаментозним гепатитом (за шкалою Чайда-Пью).
3. Проаналізувати ризики поліфармації серед схем лікування медикаментозного гепатиту у дітей.
4. Здійснити менеджмент ризиків лікарської взаємодії у дітей з медикаментозним гепатитом.

Предмет дослідження. Медикаментозний гепатит у дітей

Об'єкт дослідження. Етіологія та фармакотерапія медикаментозних гепатитів у дітей

Методи дослідження. У роботі використано бібліосемантичний, статистичний та графічний методи.

Наукова новизна. Отримано нові дані щодо захворюваності на медикаментозний гепатит у дітей (25% серед усіх випадків ураження печінки). Уточнено та розширено етіологічні чинники у розвитку медикаментозного гепатиту у дітей (НПЗП -65%, антибактеріальні ЛЗ -24%, противірусні засоби -11%). Вперше, визначено комбінації ЛЗ, які несуть потенційні ризики ННР у дітей з медикаментозним гепатитом: 62,5% випадків - імуносупресанти з інгібіторами протонної помпи, 87,5% - імуносупресантів з вітамінними засобами та сумісного застосування імуносупресантів. Удосконалено клініко-фармакологічні аспекти корекції медикаментозних гепатитів у дітей.

Апробація результатів. Результати роботи викладено і обговорено на: науково-практичній конференції VI Всеукраїнської Універсиади з клінічної фармакології (м. Київ, 12 квітня 2022 р.).

Практичне значення отриманих результатів.

Врахування етіологічних чинників дозволить мінімізувати ризики розвитку токсичних уражень печінки у дітей. А оцінка фармакокінетичних та фармакодинамічних особливостей взаємодій ЛЗ дозволить мінімізувати ризики несприятливих побічних реакцій, скоротити кількість лікарських призначень у дітей, стане у нагоді у майбутній практиці педіатрів, лікарів гепатологічних відділень, що підвищить соціально-економічну значущість та покращить якість життя пацієнтів.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Характеристика медикаментозного ураження печінки

Медикаментозні ураження печінки (МУП) - це морфологічні та функціональні зміни печінкової тканини, викликані прийомом медикаментів або їх неправильним дозуванням, фітопрепаратами (ФП) або дієтичні добавки та біологічними добавками до їжі (БАДи), що призводить до підвищення біохімічних показників функції печінки (АЛТ, лужна фосфатаза, білірубін) [42].

МУП є однією з основних причин трансплантації печінки в Європі і США і 7,4% причин всіх смертей від побічних реакцій [45].

Про серйозність МУП в Україні свідчать деякі статистичні дані. МУП є однією з причин гострої печінкової недостатності. МУП складають половину у клінічній картині гострої жовтяниці. Саме через це зазвичай відбувається відкликання та вилучення лікарських препаратів з обігу. За статистичними даними, гепатотоксичність становить 10% серед загальної картини побічних ефектів від прийому препаратів [7].

Хронічні медикаментозні ураження печінки розвиваються значно рідше. У цілому лікарські засоби є причиною майже 40% всіх випадків гепатиту і 25% випадків фульмінантної печінкової недостатності. Медикаментозні ураження печінки зустрічаються в загальній медичній практиці з частотою 0,3 випадку на 100 тис. пацієнтів [18].

1.1.1 Етіологія медикаментозного гепатиту

Гострі МУП можуть бути спровоковані близько 1 тис. препаратів, близько 200 з яких є потенційно гепатотоксичними [17].

Відомо, що існують певні ЛЗ, прийом яких може спричинити ураження печінки [9]:

- анальгетики – ацетамінофен;
- анаболічні стероїди, ЛЗ групи похідних метилтестостерону

- нестероїдні протизапальні ЛЗ – напроксен, ібупрофен;
- антибіотики-макроліди (еритроміцин), пеніциліни (амоксцилін), тетрацикліни (тетрациклін, доксициклін, міноциклін);
- антидепресанти (сертралін, бупропіон, флуоксетин);
- гіполіпідемічні ЛЗ (статины);
- антипсихотичні ЛЗ (рісперідон, хлорпромазин);
- протигрибкові ЛЗ (тербінафін, кетоконазол);
- протизапальні засоби;
- антигіпертензивні ЛЗ (лізіноприл, каптоприл, метилдопа);
- протисудомні ЛЗ (фенобарбітал, карбамазепін, фенітоїн);
- наркотичні і психотропні (кокаїн, амфетамін, метамфетамін, героїн, інгалянти тощо).
- фітопрепарати, засоби для схуднення;

Тип МУП залежить від характеристик та властивостей лікарського препарату, стану пацієнта, а також інших факторів, зокрема:

- фізико-хімічні властивості ЛЗ;
- фармакологічні властивості ЛЗ (особливості фармакокінетики та фармакодинаміки);
- лікарська форма, доза, шлях введення
- Стан пацієнта: генетична схильність (в т.ч. ідіосинкразія), вік (МУП частіше виникає у людей похилого віку), стать (МУП частіше виникають у жінок);
- особливості супутньої патології;
- вагітність;
- прийом алкоголю;
- екологічні чинники.

МУП зустрічається в будь-якому віці та в усіх етнічних групах, і його прояви відрізняються залежно від раси та етнічної приналежності [56].

Повідомляється, що частота серйозних побічних реакцій зростає зі збільшенням віку. Достатньо велика кількість побічних реакцій у літніх людей пов'язана з дозою і, можливо, є результатом старіння, пов'язаного з порушенням виведення ліків. Також у осіб похилого віку найбільше значення має наявність поліморбідності та зумовлена нею поліпрагмазія. Є кілька звітів, у яких похилий вік продемонстрований як фактор ризику гепатотоксичності ізоніазиду, окремо або в комбінації з іншими препаратами проти туберкульозу [58, 59].

Ретроспективна оцінка бази даних 3377 дорослих, які отримували терапію ізоніазидом у США, виявила майже вдвічі більше випадків гепатотоксичності у пацієнтів у віці 35–49 років і майже в 5 разів більше випадків у пацієнтів віком ≥ 50 років, ніж у пацієнтів у віці 25–34 років. Існують припущення, що змінена фармакокінетика та/або кумулятивне функціональне порушення мітохондрій можуть бути причетними до більш частого виникнення уражень печінки, пов'язаних із ізоніазидом, у пацієнтів літнього віку [58, 59].

Молодий вік також є фактором ризику МУП. Так, у дослідженні було виявлено, що при прийомі вальпроєвої кислоти, діти віком до 10 років мають вищий ризик розвитку МУП, а діти віком до 2 років мають найвищий ризик летального результату, через відмінності в метаболізмі ЛЗ і зниженому зв'язуванні з білками плазми [57, 58].

Дані епідеміологів з США, Іспанії та Ісландії не вказують на гендерні відмінності в розвитку МУП, незважаючи на вищу сприйнятливість у жінок до нітрофуранів та тетрациклінів. До того ж пацієнтки з МУП мають вищі ризики захворювання ГПН [4, 49].

Відомо, що ліпофільність впливає на різні аспекти, пов'язані з ліками, такі як ефективність, фармакокінетика та токсичність. ЛЗ з вищою ліпофільністю, мають посилене зв'язування, а також підвищену ймовірність

викликати токсичні явища загалом. Було припущено, що вища ліпофільність може сприяти поглинанню препарату гепатоцитами та подальшому метаболізму в печінці, що може призвести до збільшення кількості реактивних метаболітів і, таким чином, потенційно більшого ризику НПР [60, 22].

Супутній прийом ЛЗ здатний впливати на метаболізм інших засобів шляхом інгібування, індукції, або субстратної конкуренції. Завдяки цьому змінюється частка ЛЗ, що метаболізується, викликаючи підвищений клітинний стрес. Це збільшить гепатотоксичний потенціал препарату, який може призвести до МУП [22].

1.1.2 Патогенез медикаментозного гепатиту

Несприятливий вплив на печінку може бути спричинене не тільки вірусами чи гепатотропними токсинами, а й багатьма ЛЗ. Зазвичай це відбувається у осіб, які мають підвищену чутливість до даних препаратів, і зумовлено індивідуальними генетичними особливостями людини [43].

Можна виділити два основні механізми МУП:

1. Індукована (пряма токсична дія препарату на клітини печінки).
2. Ідіосинкратична (токсична дія метаболітів ЛЗ).

Пряму токсичність ЛЗ фіксують у значної частини пацієнтів, вона є передбачуваною, протягом короткого часу розвивається і є дозозалежною (тип А НПР).

До ЛЗ із прямою гепатотоксичною дією можна віднести циклоспорин, ацетамінофен, вальпроєву кислоту, аміодарон, статини, антиретровірусні засоби, гепарини, холестирамін, анаболічні стероїди, нікотинову кислоту.

Ідіосинкратичний лікарський гепатит, як правило, належить до непередбачуваних реакцій, зумовлених індивідуальними особливостями організму пацієнта та не залежить від дози (тип В НПР). Більшістю випадків МУП є ідіосинкратичні реакції. Це свідчить про їх важливе клінічне значення і складність медичної проблеми [4].

Рада міжнародних організацій медичних наук (Council for International Organizations of Medical Sciences – CIOMS) визначила три типи ідіосинкратичних МУП: гепатоцелюлярний, холестатичний і змішаний. Дані узагальнено у табл. 1.1.

Для **гепатоцелюлярного типу** МУП характерне підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) більше ніж у 2 рази від верхньої межі норми (ВМН), нормальний рівень лужної фосфатази (ЛФ) та коефіцієнт R (співвідношення рівнів АЛТ і ЛФ) ≥ 5 .

Якщо рівень АЛТ перебуває в межах нормальних значень, а рівень ЛФ збільшується до 2 ВМН при індексі R ≤ 2 , можна діагностувати **холестатичний тип** МУП.

Для **змішаного типу** МУП характерно підвищення рівнів АЛТ та ЛФ більше ніж у 2 рази та індексом R=2-5 [4] .

Таблиця 1.1

Характеристика ідіосинкратичного типу ЛЗ-індукованого гепатиту

Тип	Біохімічний показник	
Гепатоцелюлярного	АЛТ ≥ 3	АЛТ /ЛФ ≥ 5
Холестатичний	ЛФ ≥ 2	АЛТ /ЛФ ≤ 2
Змішаний	АЛТ ≥ 3 ЛФ ≥ 2	$2 < \text{АЛТ /ЛФ} < 5$

За ступенем тяжкості МУП класифікують на (табл. 1.2.):

- легкі;
- середньотяжкі;
- тяжкі;
- летальні, або такі, при яких необхідна трансплантація печінки [53].

МУП **легкого ступеня** характеризується безсимптомним підвищенням рівня АЛТ або ЛФ, а також помірним підвищенням рівня загального білірубіну (не більше 2 ВМН).

Помірний ступінь тяжкості МУП супроводжується підвищенням активності АЛТ або ЛФ, загального білірубіну понад 2 ВМН на фоні таких клінічних симптомів, як слабкість, нудота, блювання, біль у правому верхньому квадранті живота, свербіж, висип на шкірі, жовтяниця, відсутність апетиту, втрата маси тіла.

Про **тяжкий ступінь** МУП разом із підвищеним цитолізом і холестаазом свідчить про появу коагулопатії (згідно з міжнародним нормалізованим співвідношенням $\geq 1,5$) або наявності асцити, печінкової енцефалопатії та недостатності інших органів.

Найвищим ступенем тяжкості МУП є припинення життєдіяльності організму або потреба трансплантації печінки з метою уникнення летального кінця [4].

За нижченаведеною шкалою оцінюють ступінь тяжкості ушкодження печінки [53]. Характеристика ЛЗ-індукованих ураження печінки за ступенем тяжкості та їх клініко-біохімічні показники наведено у табл.1.2.

Таблиця 1.2.

Характеристика ЛЗ-індукованих гепатитів за ступенем тяжкості

Ступінь тяжкості	Характеристика
1	2
Легкий	Збільш. вмісту АЛТ або ЛФ; ЗБ<2,5мл/дл, МНВ<1,5;
Помірний	Збільш. рівня АЛТ або ЛФ; ЗБ \geq 2,5мл/дл, МНВ \geq 1,5;
Помірно тяжкий	Збільш. печінкових ферментів, ЗБ > ніж у 2 рази, відсутність печінкової недостатності

1	2
Тяжкий	Збільш.рівня печінкових ферментів у 5 разів, ЗБ > ніж у 2 рази , протромбін > 2(МВН 3), асцит/кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу або недостатність інших органів та систем
Летальний	Смерть внаслідок ушкодження печінки або трансплантації

1.2 Ознаки та критерії діагностики медикаментозного ураження печінки для дорослих та дітей

Діагностика МУП включає детальний збір анамнезу, проводять загальний та біохімічний аналіз крові (рівень АЛТ, АСТ, лактатдегідрогенази, ЛФ, білірубину, альбуміну, холестерину, холінестерази), коагуляційні та серологічні тести (визначення IgA, IgM, IgG, аутоантитіл ANA, AMA, AMA M2; вірусних маркерів – IgM анти-HAV, HBsAg, IgM-HBc, анти-HCV, HBV-DNA, HCV-RNA), ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Тяжкість ушкодження печінки визначають за шкалою Drug Induced Liver Injury Network [53] (табл.1.3).

Щоб діагностувати МУП користуються шкалою RUCAM, яка є засобом присвоєння балів за клінічні, біохімічні, серологічні та радіологічні ознаки ураження печінки, що дає загальну оцінку, яка відображає ймовірність того, що ураження печінки викликано певним препаратом,

критеріально складаються з: часового інтервалу від початку прийому препарату до перших проявів МУП, динаміка стану пацієнта після відміни ліків, застосування інших лікарських препаратів, наявність факторів ризику, запобігання прояву інших етіологічних чинників, імовірність несприятливої побічної реакції ліків враховуючи інструкції та відповідь на їх повторне введення [1, 48].

Таблиця 1.3.

Клініко-лабораторні показники оцінки тяжкості ушкодження печінки

Клінічні	Лабораторні
<ul style="list-style-type: none"> • ультразвукове дослідження органів черевної порожнини • фібросканування печінки • біопсія печінки 	<ul style="list-style-type: none"> • загальний аналіз крові; • біохімічний аналіз крові; • коагуляційні та серологічні тести

1.3 Корекція медикаментозного ураження печінки

Перше що необхідно зробити при лікуванні МУП, скасувати лікарський препарат, під час прийому якого ймовірно відбувалось ураження печінки. В наслідок чого спостерігається стабілізації процесу, що значною мірою пришвидшує одужання.

Можливі виключення при наступних умовах:

- препарат життєво необхідний і немає можливості його замінити;
 - підвищення трансаміназ ≤ 3 норм;
 - при динамічному спостереженні не відбувається подальшого підвищення трансаміназ;
 - відсутність клінічних проявів МУП;
 - відсутність вагітності (при вагітності відміна препарату обов'язкова)
- [45].

Переважній більшості відбувається спонтанне одужання без необхідності будь-якого лікування або спеціальних заходів. Спонтанне одужання після припинення прийому препарату є важливим критерієм в оцінці причинно-наслідкового зв'язку [21, 57].

При необхідності продовження лікування гепатотоксичним препаратом одним з варіантів є зниження дози гепатотоксиканта з прийомом перорального гепатопротектора [21, 52]. Терміни нормалізації клінічної симптоматики рівня трансаміназ і маркерів холестазу можуть коливатися від кількох тижнів до 2 місяців і більше [21].

Наступним етапом є призначення лікувального харчування для хворих, дієта № 5, яка передбачає енергетично повноцінне та легкозасвоюване харчування, метою якого є збереження та покращення функції печінки, стимуляція регенеративних процесів у печінці [61].

Лікарська терапія включає в себе призначення наступних фармакологічних груп ЛЗ:

1. Гепатопротектори;
2. Глюкокортикоїди (призначаються при печінково-клітинній недостатності): метилпреднізолон 24-48 мг / добу
3. Антиоксиданти (токоферол);
4. Лактулоза 1-1,5 г / кг маси хворого, розділивши дозу на 2-3 прийоми, для зменшення гепатотоксичного впливу на печінку метаболітів гниття білків, підвищення детоксикаційної функції печінки, пригнічення продукції ендотоксину в товстому кишечнику;
5. Дезінтоксикаційна терапія (5% глюкоза, реосорбілакт та ін.) [4].

При середньому або тяжкого ступеню уражень печінки використовують гепатопротектори. До основних функцій цих препаратів належить- захист клітин печінки від шкідливого впливу продуктів розпаду. До ЛЗ які найбільш часто призначаються належать : урсодезоксихолева кислота (УДХК) 10- 15 мг/кг ваги на добу в 3 прийоми; препарати, які містять адеметіонін, сілімарін, есенціальні фосфоліпіди [21].

Ефективність УДХК досягається за допомогою трьох основних механізмів:

1) захисту гепатоцитів, індукованого агресивними жовчними кислотами, зниження проникливих властивостей мембрани мітохондрій;

2) захисту холангіоцитів від цитотоксичної дії гідрофобних жовчних кислот, який зумовлений модуляцією складу змішаних міцел, зниженням концентрації гідрофобних жовчних кислот у жовчі і холангіоцитах;

3) стимуляції гепатобіліарної секреції шляхом введення молекул транспортера (насосу експорту жовчі BSEP, білків множинної медикаментозної резистентності MRP) у каналцеву мембрану гепатоцита з активацією вбудованих транспортерів [54].

Основною дією на організм за своїм механізмом та терапевтичним ефектом глюкокортикоїдів є анаболічна дія на паренхіму печінки і катаболічний вплив на її структури. Ця дія виражається у підвищенні синтезу альбуміну. Антигіалуронідазоподібна дія проявляється в зниженні проникності клітинних мембран і судин. Катаболічна дія реалізується шляхом повного гальмування ДНК-полімерази,. Імунодепресивний ефект зумовлений пригніченням як гуморального, так і клітинного імунітету [61].

Через те що в організмі існує тісний зв'язок між компонентами системи антиоксидантного захисту, варто використовувати засоби антиоксидантного ряду. За механізмом дії виділяють три групи :

- інгібітори окислення, які безпосередньо взаємодіють з вільними радикалами;
- інгібітори, які взаємодіють з гідроперекисами, руйнуючи їх;
- речовини, які блокують каталізатори вільно радикального окислення [61].

Розрізняють також антиоксиданти прямої і непрямой дії. Препарати прямої дії (токофероли, аскорбінова кислота), які входять у структуру антиоксидантної системи організму.

Антиоксиданти непрямой дії не беруть безпосередньої участі в ліквідації

вільних радикалів та їх гідроперекисей [61].

1.4 Роль поліпрагмазії (поліфармації) у розвитку токсичних уражень печінки

Поліморбідність та поліпрагмазія – найбільш значущі фактори ризику розвитку побічних реакцій. Поліфармація асоціюється не тільки з підвищеним ризиком розвитку побічних ефектів, але і з помилковим призначенням ліків [65].

За даними Попович В.І., при використанні 5 препаратів частота побічних реакцій ЛЗ не перевищує 5%, а при застосуванні 6 ЛЗ і більше вона різко збільшується — до 25% [63].

Визначається, що застосування 5 і більше ЛЗ системної дії у дітей є небезпечним, адже вони можуть вплинути на фармакокінетику або фармакодинаміку ЛЗ, тим самим призведуть до негативних побічних явищ та негативного впливу ЛЗ на функції життєво важливих органів [64].

Наразі не викликає сумнівів те, що між поліпрагмазією та ризиком побічних ефектів, лікарських взаємодій можна поставити знак рівності, тобто збільшення кількості медикаментозних засобів призводить до підвищення вірогідності ускладнень [63].

Отже, поліпрагмазія є однією із причин розвитку ризиків гепатотоксичності, що може слугувати розвитку МУП.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводились у відділенні гепатології на базі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

Об'єктом дослідження стали дані 38 історій хвороб з діагнозом медикаментозний гепатит, з них дівчат- 16 (42%), хлопців- 22 (58%), віком від 8 до 16 років, які перебували на амбулаторному лікуванні у 2020-2021 року.

Лікування складалось з призначення дієти, стіл №5 , імуносупресантів, гепатопротекторів, антиоксидантів, вітамінних ЛЗ, повторної консультації через 1-1,5 місяця, повторне дослідження загального та біохімічного аналізу крові. Характеристика пацієнтів, які увійшли у дослідження (Табл.2.1).

Таблиця 2.1

Характеристика пацієнтів, які увійшли у дослідження

Показник	Кількість
Пацієнти	38
Стать	
Чоловіча	16(42%)
Жіноча	22(58%)
Вік	Від 8 до 16 років
Основні симптоми :	<ul style="list-style-type: none">• Біль у правому підребер'ї• Слабкість• Нудота та блювання;• Жовтяниця• Збільшення печінки.

Огляд пацієнтів проводився при постійних скарг пацієнтів на біль у правому підребер'ї, слабкості, нудоти та блювання.

Оцінка ризиків несприятливих побічних реакцій.

Оцінку ризиків лікарських взаємодій здійснювали за допомогою Drugbank Interaction Checker [66, 67]. Нами було розроблено алгоритм, за допомогою якого можна оцінити ризики НПР (рис.2.1).



Рис.2.1 Алгоритм оцінки ризику НПР

Визначення тяжкості печінкової дисфункції здійснювали за шкалою Чайлда-П'ю. Шкала Чайлда—П'ю дозволяє визначити тяжкість захворювання печінки. Оцінюється за сумою балів, набраних за такими параметрами – рівень загального білірубину та альбуміну, протомбінового індексу наявності

асциту, печінкової енцефалопатії.

Сума балів 5-6 відповідає класу А, за сумою 7-9 - клас В, а при загальній сумі в 10-15 балів виставляється клас С [55]. Шкала Чайлда—П'ю наведено у табл.2.2.

Таблиця 2.2

Шкала Чайлда-П'ю [55]

Параметри	Кількість балів залежно від значення параметрів		
	1 бал	3 бали	3 бали
Сироватковий білірубін, мкмоль/л, (мг%)	34(2,0)	34-51(2,0-3,0)	>51(3,0)
Сироватковий альбумін, г/л	>35	28-35	< 28
Протромбіновий час, с (протромбіновий індекс %)	1-4 (>60)	4-6 (40-60)	>6 (<40)
Асцит	Немає	Незначний, піддається лікуванню	Напружений, не піддається лікуванню
Печінкова енцефалопатія (ступінь)	Немає	Незначна (I-II)	Тяжка (III-IV)

РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ЛІСКІВ ПРИЗНАЧЕНЬ У ДІТЕЙ З МЕДИКАМЕНТОЗНИМ ГЕПАТИТОМ

3.1 Аналіз етіологічних чинників медикаментозного гепатиту.

Серед усіх проаналізованих історій хвороб, частота пацієнтів із медикаментозним гепатитом склала 25%.

Нами були досліджені етіологічні чинники медикаментозного гепатиту за амбулаторними картами пацієнтів. Встановлено, що у 65% випадків найбільший ризик становило неконтрольоване застосування нестероїдних протизапальних ЛЗ та ненаркотичних анальгетиків (парацетамол, мефенамова кислота, диклофенак натрію). 24% випадків стосувались-нерациональному призначенню антибактеріальних ЛЗ (група макролідів: азітроміцин, еритроміцин; сульфаніламідних препаратів (ко-тримоксазол), пеніцилінів (ампіцилін). У 11% дітей спостерігалось нерациональне призначення протівірусних ЛЗ для лікування ГРВІ (римантадин). Дані наведено на рис.3.1.

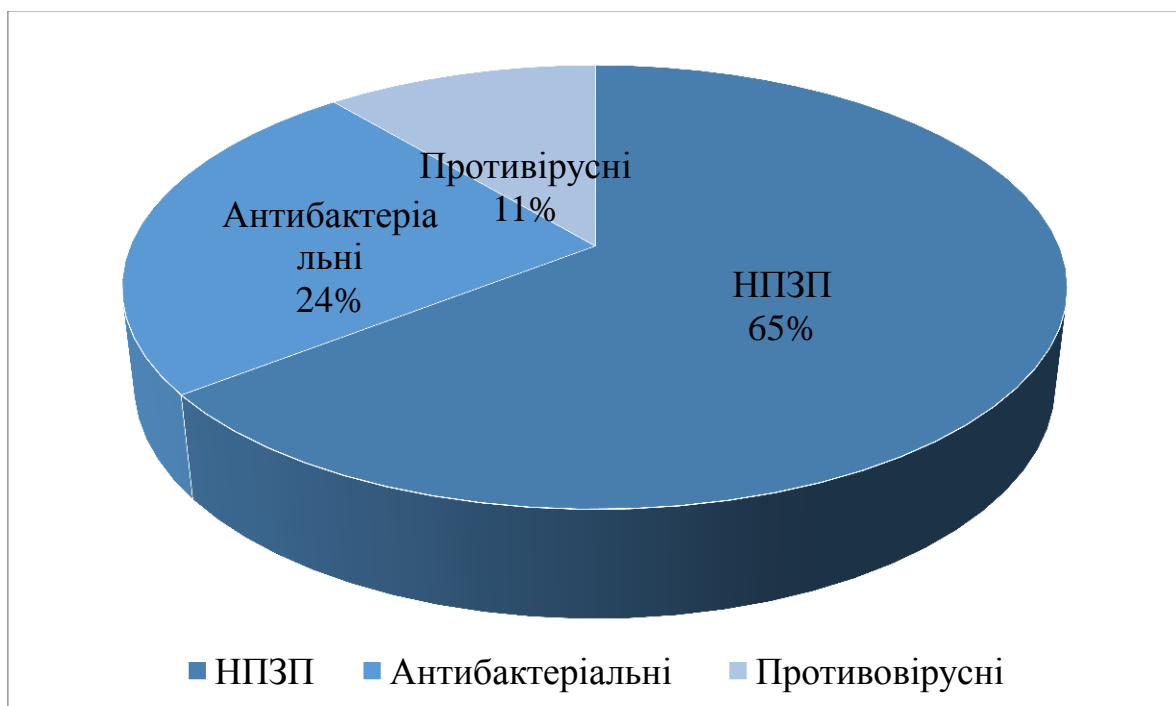


Рис.3.1 ЛЗ –етіологічні чинники медикаментозного гепатиту

3.2 Оцінка потенційних ризиків взаємодії лікарських засобів у дітей з медикаментозним гепатитом.

Наступним кроком, що може вплинути на вибір дози, було оцінено стан тяжкості печінкової дисфункції за шкалою Чайда-Пью. Встановлено, що 67,7 % пацієнтів мали легкий ступінь печінкової дисфункції (тип А). 33,3% пацієнтів мали клас В печінкової дисфункції та занижену кількість альбумінів у крові. Так, пацієнти із гіпоальбумінемією потребували зменшення дозування ЛЗ (на 25%) з високим відсотком зв'язування з білками плазми крові, а саме: омепразол, будесонід, преднізолон, хлорохін. (табл.3.1).

Таблиця 3.1

ЛЗ, які потребують корекцію доз у пацієнтів із гіпоальбумінемією

Препарат	% зв'язку з білками
Будесонід	85–90
Преднізолон	65-91
Омепразол	95
Хлорохін	46-74

У даної категорії пацієнти мали найбільший ризик фармакокінетичної взаємодії. Найбільший ризик НПР проявляли ЛЗ, які мають печінковий метаболізм, в т.ч. ЛЗ з високим відсотком зв'язування з білками плазми крові >70% (будесонід, хлорохін, омепразол, метилпреднізолон), ЛЗ з високою екстракцією (будесонід, азатіоприн). Дані наведено у табл. 3.2.

Фармакокінетичні особливості призначених ЛЗ

Препарат	F %	% зв з білками	Метаболізм	Ефект першопроходження
Будесонід	21	85–90	Печінковий CYP3A	+
Хлорохін	67	46-74	Печінковий CYP2C8 і CYP3A4	
Азатіоприн	30	30	Печінковий	
Холекальциферол	-	50-80	Печінковий	
Омепразол	40	95	Печінковий CYP 2C19 CYP3A4	
Метилпреднізолон	89	76	Печінковий CYP3A4	

Таким чином, у пацієнтів (33,3 %) із ступенем В печінкової дисфункції було встановлено найбільший ризик НПР, що пов'язаний із гіпоальбумінемією та відповідно, із застосуванням ЛЗ, які мають високий ступінь зв'язування із альбумінами (омепразол, метилпреднізолон, будесонід), а також ЛЗ із високою печінковою екстракцією (будесонід, азатіоприн), що потребували зниження доз у даних пацієнтів на 25%.

3.3 Менеджмент ризиків поліфармації лікарської взаємодії у дітей з медикаментозним гепатитом.

Наступник кроком було проведено менеджмент ризиків взаємодій ЛЗ та корекцію листків лікарських призначень.

Проаналізувавши історії хвороб пацієнтів було виявлено, що, найбільший відсоток (40%) займають 3-4 призначень лікарських засобів, 5 ЛЗ -30% , 6-7 ЛЗ -20%, 9- у 10 % пацієнтів. Серед проаналізованих історій хвороб кількість лікарських призначень сягало 4 і більше лікарських засобів, призначень стосувалось медикаментозного гепатиту , аутоімунного гепатиту (рис. 3.2).

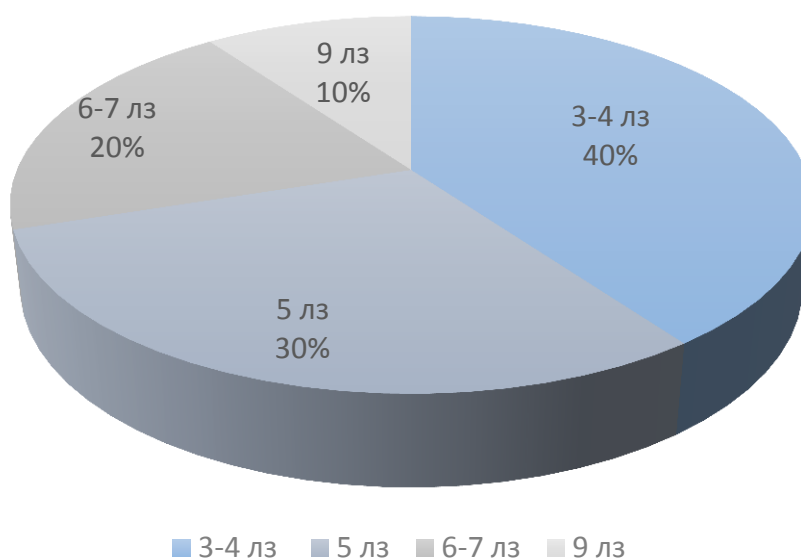


Рис.3.2 Частота поліфармації

При аналізі історій хвороб дітей із медикаментозним гепатитом було виявлено поліфармацію у 45% призначень. Слід зазначити, що у даній категорії пацієнтів були супутні захворювання, медикаментозний гепатит був обтяжений аутоімунними захворюваннями, в т.ч. аутоімунним гепатитом. Серед них 62,5% становили комбінації імуносупресантів з інгібіторами протонної помпи (азатіоприн та омепразолу), що характеризується фармакокінетичною взаємодією на етапі біотрансформації. Так, метаболізм азатіоприну може посилюватися при поєднанні з омепразолом. Одночасне

застосування індукторів цитохрому CYP1A2 (омепразол) та субстратів CYP1A2 (азатіоприн) знижує їх терапевтичну активність.

Комбінація імуносупресантів з вітамінними ЛЗ складала 87,5% серед і характеризувались фармакодинамічною взаємодією (метилпреднізолон, холекальциферол). Вважається, що застосування кортикостероїдів протидіє ефекту вітаміну D та його аналогів, що може призвести до зниження терапевтичного ефекту. Це може негативно вплинути на здоров'я кісток і призвести до підвищення потреби у вітаміні D. Лікування стероїдами є основною причиною остеопорозу, спричиненого ліками, через їхнє втручання в метаболізм кісток.

Сумісне застосування імуносупресантів (азатіоприном з метилпреднізолоном) складало 87,5% і характеризується фармакодинамічною взаємодією, а саме аддитивну дію і підвищує ризик НПР через пригнічення кістково-мозкового кровотворення.

Серед усіх негативних ризиків поліфармації, 12,5% стосувались взаємодії будесоніду, преднізолону та азатіоприну, що характеризувалось значною аддитивною фармакодинамічного взаємодією, посиленням імуносупресії та пригніченням кровотворення у маленьких пацієнтів.

12,5% випадків характеризувались комбінацією фосфалюгелю, урсодезоксихолієвої кислоти та метилпреднізолону. Результатом даної є зменшення біодоступності урсодезоксихолієвої кислоти та метилпреднізолону.

І лише 25% серед усіх випадків поліфармації характеризувалась позитивним ефектом при сумісному застосуванні холекальциферолу та препаратів кальцію.

Дані щодо частоти та комбінацій найбільш часто призначених ЛЗ наведено у табл. 3.3.

**Розповсюджені комбінації поліфармації серед призначень у дітей з
медикаментозним гепатитом**

№ з/п	Препарати	Частота, %	Вид поліфармації	Вид взаємодії
1	2	3	4	5
1.	Омепразол Азатіоприн	62,5	Негативна, метаболізм азатіоприну може посилюватись	Фармакокінетична
2.	Метилпреднізолон Азатіоприн	87,5	Негативна, посилення імуносупресії	Фармакодинамічна
3.	Метилпреднізолон/ Будесонід Холекальциферол	87,5	Негативна, Зниження терапевтичної ефективності холекальциферолу	Фармакодинамічна
4	Метилпреднізолон Будесонід Азатіоприн	12,5	Негативна, аддитивна дія, посилення імуносупресії	Фармакодинамічна
5	Урсодезоксихолієв а кислота Фосфалюгель	12,5	Негативна, зменшення біодоступності УДХК	Фармакокінетична
6	Метилпреднізолон Фосфалюгель	12,5	Негативна, зменшення біодоступності метилпреднізолону	Фармакокінетична

1	2	3	4	5
7	Холекальциферол Кальцій цитрат	25	Позитивна, посилення всмоктування кальцію	Фармакодинамічна

Отже, нами було встановлено небажані лікарські взаємодії, які слід уникати та приймати з обережністю, а саме: комбінації імуносупресантів (метилпреднізолон, азатіприн, будесонід), інгібіторів протонної помпи та імуносупресантів (омепразол та азатіприн; будесонід та азатіоприн), імуносупресантів з вітамінними ЛЗ (метилпреднізолон та холекальцеферол), антипротозойні засоби із кортикостероїдами (хлорохін та будесонід), антипротозойні засоби з вітамінами (хлорохін та холекальциферол) (табл. 3.5). Результати корекції призначень наведено у табл.3.4.

Таблиця 3.4

**Характеристика небажаних лікарських взаємодій у дітей з
медикаментозним гепатитом**

Препарат 1	Препарат 2	Результат взаємодії, корекція
1	2	3
Омепразол	Азатіоприн	Посилення печінкового метаболізму. Слід уникати цієї взаємодії, відміна азатіоприну

Продовження табл. 3.4

1	2	3
Метилпреднізолон	Азатиоприн	Аддитивна імуносупресія. Слід зменшити дозу/ відмінити Азатиоприн
Будесонід	Азатиоприн	Аддитивна імуносупресія. Слід уникати цієї взаємодії, зменшення дози азатиоприну /відміна
Будесонід	Преднізолон	Аддитивна імуносупресія. Слід уникати цієї взаємодії
Урсодезоксихолева кислота	Фосфалюгель	Зменшення біодоступності УДХК. Слід уникати одночасного застосування, з інтервалом 2 год
Метилпреднізолон	Холекальциферол	Неефективність холекальциферолу, приймати після курсового призначення метилпреднізолону

1	2	3
Будесонід	Хлорохін	Посилення печінкового метаболізму хлорохіну. Слід уникати цієї взаємодії, відміна препарату
Хлорохін	Холекальциферол	Гальмування метаболізму хлорохіну, Слід уникати цієї взаємодії, відміна хлорохіну
Будесонід	Холекальциферол	Неефективність холекальциферолу, приймати після курсового призначення будесоніду

Таким чином, ризики негативної поліфармації пов'язані із призначенням імуносупресантів (метилпреднізолон, азатіоприн, будесонід), інгібіторів протонної помпи (омепразол), вітамінів (холекальциферол). Встановлено ризики фармакокінетичної взаємодії на етапі біотрансформації імуносупресантів з інгібіторами протонної помпи (азатіоприн та омепразолу) що зустрічаються у 62,5% призначень. Неєфективність призначень складає 87,5% та характеризується фармакодинамічною взаємодією імуносупресантів з вітамінними ЛЗ (метилпреднізолон, холекальциферол). Найбільший відсоток 87,5% небажаних взаємодій складають комбінації імуносупресантів з кортикостероїдами (азатіоприном з метилпреднізолоном), бо вони надають адитивну дію.

Отже, проблема поліфармації серед лікарських призначень у дітей з медикаментозним гепатитом достатньо поширена. Збільшення кількості призначень значно підвищує ризик небажаних побічних ефектів. Крім того,

багато препаратів мають потенціал взаємодії з іншими. Таким чином слід враховувати та уникати призначення лікарських засобів, які можуть взаємодіяти на одному з фармакокінетичному або фармакодинамічному етапі.

ВИСНОВКИ

1. Аналізуючи історії хвороб дітей з гепатобіліарною дисфункцією, встановлено, що медикаментозні гепатити зустрічаються у 25% пацієнтів. Етіологічними чинниками виступають неконтрольоване застосування нестероїдних протизапальних ЛЗ (парацетамол, мефенамова кислота, диклофенак натрію) – у 58% випадків, у 22% випадків – застосування антибактеріальних – макролідів (азітроміцин, еритроміцин), сульфаніламідних препаратів (ко-тримоксазол), пеніцилінів (ампіцилін) та противірусних 10% (римантадин).

2. Встановлено, що у 33,3 % пацієнтів (із ступенем В печінкової дисфункції) найбільший ризик НПР, що пов'язаний із гіпоальбумінемією та відповідно, із застосуванням ЛЗ, які мають високий ступінь зв'язування із альбумінами (омепразол, метилпреднізолон, будесонід), а також ЛЗ із високою печінковою екстракцією (будесонід, азатіоприн), що потребували зниження доз у даних пацієнтів на 25%.

3. Виявлено поліфармацію у 45% призначень. Найбільший відсоток (40%) займають 3-4 призначень лікарських засобів, 5 ЛЗ -30% , 6-7 ЛЗ -20%, 9- у 10 % пацієнтів. Серед проаналізованих історій хвороб кількість лікарських призначень сягало 4 і більше, що стосувалось медикаментозного гепатиту , аутоімунного гепатиту.

4. Встановлено небажані лікарські взаємодії, які слід уникати та приймати з обережністю, а саме: комбінації імуносупресантів (метилпреднізолон, азатіоприн, будесонід), інгібіторів протонної помпи та імуносупресантів (омепразол та азатіоприн; будесонід та азатіоприн), імуносупресантів з вітамінними ЛЗ (метилпреднізолон та холекальцеферол), антипротозойні засоби із кортикостероїдами (хлорохін та будесонід), антипротозойні засоби з вітамінами (хлорохін та холекальциферол).

5. Встановлено ризики фармакокінетичної взаємодії на етапі біотрансформації імуносупресантів з інгібіторами протонної помпи (азатіоприн та омепразолу) що зустрічаються у 62,5% призначень. Неефективність призначень склало 87,5% та характеризується фармакодинамічною взаємодією імуносупресантів з вітамінними ЛЗ (метилпреднізолон, холекальциферол). Найбільший відсоток 87,5% небажаних взаємодій склали комбінації імуносупресантів з кортикостероїдами (азатіоприном з метилпреднізолоном) через адитивну дію.

6. Менеджмент ризиків поліфармації у дітей з медикаментозним гепатитом показав, що необхідно враховувати фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості взаємодії між ЛЗ, на ряду із оцінкою стану тяжкості печінкової функції, що значно скоротить ризик небажаних побічних реакцій у майбутньому.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Березенко В. С. Можливості гепатопротекції при медикаментозному ураженні печінки у дітей Тематичний номер «Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія» № 1 (47), березень 2018 р.
2. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей) // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2019. – № 29 (1). – С. 101-131.
3. Крячок І.А., Пастушенко Я.В., Мартинчик А.В., Титоренко І.Б. Токсичні гепатити у пацієнтів з лімфопроліферативними захворюваннями Клиническая онкология №4(24) 2016 с. 20-24
4. Кушнір І.Е. Медикаментозне ураження печінки: епідеміологія, клінічні прояви, діагностичні критерії та принципи лікування Тематичний номер: № 1(55) 2020 с.10-12
5. Недашківський С.М. Медикаментозно зумовлені ураження печінки: принципи діагностики, патологічні зміни й підходи до лікування // Медицина невідкладних станів. – 2019. – № 2 (97).
6. Недашківський С.М., Галушко О.А., Дзюба Д.О. /Комбінований захист печінки – основа сучасної гепатопротекції //Рациональна фармакотерапія 2(39)2016 с.45-52
7. Недашківський С.М., Галушко О.А., Дзюба Д.О. Медикаментозно-зумовлені ураження печінки – проблема, що маскується під різними діагнозами Медична газета «Здоров'я України» 2018 с.34-37
8. Осьодло Г.В. , Федорова О.О. /Комбінований захист печінки-основа сучасної гепатопротекції 2016
9. Шадрін О.Г. Чернега Н.Ф. , Платонова О.М. Особливості етіології і перебігу захворювання печінки у дітей раннього віку 2016 с.5-8
10. Einar S Björnsson Hepatotoxicity by Drugs: The Most Common Implicated Agents 2016 Feb 6;17(2):224.

11. Jean P Molleston , Robert J Fontana, M James Lopez, David E Kleiner, Jiezhun Gu, Naga Chalasani, Drug-Induced Liver Injury Network Characteristics of idiosyncratic drug-induced liver injury in children: results from the DILIN prospective study 2011
12. Qiang Shi , Xi Yang, James J Greenhaw, Alec Thomas Salminen, Gary M Russotti , William F Salminen Drug-Induced Liver Injury in Children: Clinical Observations, Animal Models, and Regulatory Status Sep/Oct 2017;36(5):365-379.
13. Stefan David, James P Hamilton, Drug-induced Liver Injury US Gastroenterol Hepatol Rev. 2011 Aug 24.
14. Victor J. Navarro, M.D., and John R. Senior, M.D. Drug-related hepatotoxicity 2006
15. Naga Chalasani , Herbert L Bonkovsky , Robert Fontana , William Lee , Andrew Stolz , Jayant Talwalkar , K Rajendar Reddy , Paul B Watkins , Victor Navarro , Huiman Barnhart, Jiezhun Gu , Jose Serrano , United States Drug Induced Liver Injury Network Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study 2015 Mar 6.
16. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. 2019
17. Colin Tidy ,Cathy Jackson Drug-induced Hepatitis Jul 2015
18. Yue-cheng Yu, Yi-min Mao, Cheng-wei Chen, Jin-jun Chen, Jun Chen, Wen-ming Cong, Yang Ding, Zhong-ping Duan, Qing-chun Fu, Xiao-yan Guo, Peng Hu, Xi-qi Hu, Ji-dong Jia, Rong-tao Lai, Dong-liang Li, Ying-xia Liu, Lun-gen Lu, Shi-wu Ma, Xiong Ma, Yue-min Nan, Hong Ren, Tao Shen, Ji-yao Wang, Tai-ling Wang, Xiao-jin Wang, Lai Wei, Qing Xie, Wen Xie, Chang-qing Yang, Dong-liang Yang, Yan-yan Yu, Min-de Zeng, Li Zhang, Xin-yan Zhao, Hui Zhuang, CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury 2017 May; 11(3): 221–241.

19. Raul J. Andrade, Naga Chalasani, Einar S. Björnsson, Ayako Suzuki, Gerd A. Kullak-Ublick, Paul B. Watkins, Harshad Devarbhavi, Michael Merz, M. Isabel Lucena, Neil Kaplowitz & Guruprasad P. Aithal Drug-induced liver injury Nature Reviews Disease Primers 58 (2019)
20. Björnsson ES. Drug-induced liver injury: an overview over the most critical compounds. Arch Toxicol, 2015, 89(3): 327-334
21. Журавльова Л.В., к.м.н. Шеховцова Ю.О. Медикаментозно-індуковані ураження печінки: тактика діагностики і лікування 2018 с.
22. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury Journal of Hepatology 2019 vol. 70 1222–1261
23. Hillman L, Gottfried M, Whitsett M, et al. Clinical features and outcomes of complementary and alternative medicine induced acute liver failure and injury. Am J Gastroenterol. 2016;111(7):958–965.
24. Licata A. Adverse drug reactions and organ damage: The liver. Eur J Intern Med, 2016, 28:9-16
25. Медична газета «Здоров'я України» Проблема гепатотоксичності антибактеріальних препаратів з точки зору сучасної медицини
26. Казюлин А.Н., Переяслова Е.В. Лекарственная гепатотоксичность в клинической практике
27. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Лекарственные поражения печени. НПВП-ассоциированные гепатопатии: актуальность проблемы и современные терапевтические подходы // Український медичний часопис. - 2014. - № 1. - С. 80-85.
28. Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Кондрашина Э.А., Марченко Н.В., Барановский А.Ю. Лекарственные поражения печени. Клинические рекомендации для врачей. Спб. 2017. -116 с.

29. Швец О.В. Лекарственные повреждения печени тематичний номер «Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія» № 1 (47), 2018 р.
30. Chen M., Suzuki A., Thakkar S. et al. DILIrank: the largest reference drug list ranked by the risk for developing drug-induced liver injury in humans. *Drug Discov Today*. 2016; 21 (4): 648-653.
31. Пальцев А.И. и др «Гепатозащитная роль гидролизата плаценты лаеннека в лечении больных с вирусно-паразитарными заболеваниями печени» *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, выпуск 135, № 11 2016 г. — 94-99. 13
32. Полунина Т.Е. Лекарственные поражения печени // *РМЖ. «Медицинское обозрение»*. -2018. -№7(I). С.7-12
33. Давыдова В. М., Мансурова Г.Ш. Лекарственные поражение печени у детей // «Практическая медицина».- 2012 №3(58) с. 65-71
34. Зобнин Ю.В. Токсическое повреждение печени у детей // «Клиническая медицина» №4 - 2017 с. 37-51
35. Мальдеханов Т.Т. Куттыбаев А.Д. Имабекова Ж.А. Терликбаев Г.А Токсические лекарственные поражения печени // *Вестник КазНМУ* №1-2019 с. 63-65
36. Железнякова Н. М. Патогенетический механизм лекарственного поражения печени // *Крымский терапевтический журнал* 2007
37. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., Алексеенко С.А., Арямкина О.Л., и др. Лекарственные поражения печени (лпп) у взрослых / *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* выпуск 174 № 2 2020 с.33-54
38. Шелихова Е.О, Кляритская И. Л, Максимова Е. В Лекарственноиндуцированное поражение печени: новые возможности диагностики / *Крымский терапевтический журнал* №2 2020 с.63-67
39. Радченко О. М. Профілактика уражень печінки в практиці сімейного лікаря// *Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»* № 4 (449), 2019 р.

40. Резник Е.В., Юдин Д. В, Гудилова Ю. Ю, Байкова И. Е, Карманова С. Е.
Лекарственное поражение печени иммуномодулирующим препаратом
растительного происхождения. Клиническое
наблюдение Терапевтический архив 93(8) 2021 с. 932-935
41. Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Салиев К.Г, Хомерики С.Г., Хайменова
Т.Ю. Лекарственные поражения печени, индуцированные нестероидными
противовоспалительными препаратами: лекция и клиническое
наблюдение Альманах клинической медицины 2019, 47(6) с.579-591
42. Молочкова О. В., Ковалев О.Б., Конев В.А., Учайкин В.Ф., Снеткова Ю.С.
Лекарственный гепатит у детей // Детские инфекции 2017 с. 42-45
43. Хомерики С.Г. Патогенетические механизмы и морфологические
проявления лекарственных поражений печени // Терапевтическая
гастроэнтерология
44. Зверков И. Лекарственный гепатит и некоторые лечебные подходы
2017 с.64-66
45. Губергриц Н. Б, Н. В. Беляева, О. Є. Клочков, Г. М. Лукашевич, П. Г.
Фоменко Лікарські ураження печінки: від патогенезу до лікування
46. Ткач С.М. Эпидемиология, патогенез, диагностика и лечение
медикаментозно-индуцированных поражений печени // Здоров'я України.
– 2018. – № 2. – С. 31-33.
47. Ye H., Nelson L., Gomez del Moral M. et al. Dissecting the molecular
pathophysiology of drug-induced liver injury // World J Gastroenterol. – 2018.
– № 24 (13). – P. 1373-1385.
48. Gaby Danan, Rolf Teschke RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury:
The Update 2016 Jan; 17(1): 14.
49. Bessone F., Hernandez N., Lucena M.I., Andrade R.J. Latin DILI Network
Spanish DILI Registry. The Latin American DILI registry experience: a
successful ongoing collaborative strategic initiative // Int J Mol Sci. – 2016. –
№ 17. – P. 313.

50. Larson A.M., Polson J., Fontana R.J. et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study // *Hepatology*. – 2005. – № 42. – P. 1364-1372.
51. 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]
52. Ikegami T., Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: mechanism of action and novel clinical applications. *Hepatol Res* 2008;38:123–31.
53. Скрипник І.М. Захист печінки від токсичного впливу лікарських засобів, фітопрепаратів, дієтичних добавок 2019 с. 7
54. Маслова Г.С., Скрипник І.М., Щербак О.В. Роль урсодезоксихолевої кислоти у профілактиці уражень печінки на фоні хіміотерапії гострої лімфобластної лейкемії із супутнім ожирінням СЕМЕЙНАЯ МЕДИЦИНА №1-2 (87-88)/2020 с. 77-80
55. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol*. 2005; 42 Suppl(1): S100-7. Epub 2004 Dec 24
56. Cara L. Mack, David Adams, David N. Assis, Nanda Kerkar, Michael P. Manns, Marlyn J. Mayo, John M. Vierling, Mouaz Alsawas, Mohammad H. Murad, Albert J. Czaja Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases 21 December 2019 Volume 72, Issue 2
57. Bryant A.E. Dreifuss F.E. Valproic acid hepatic fatalities. III. U.S. experience since 1986. *Neurology*. 1996; 46: 465-469
58. Felker D. Lynn A. Wang S. Johnson D.E. Evidence for a potential protective effect of carnitine-pantothenic acid co-treatment on valproic acid-induced hepatotoxicity. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014; 7: 211-218

59. Fountain F.F. Tolley E. Chrisman C.R. Self T.H. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: a 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. *Chest*. 2005; 128: 116-123
60. Leeson P.D. Springthorpe B. The influence of drug-like concepts on decision-making in medicinal chemistry. *Nat Rev Drug Discov*. 2007; 6: 881-890
61. Нейко Є.М., Шевчук І.М. Клініко-патогенетична ефективність антиоксидантів та дезагрегантів при хронічному гепатиті: - Тернопіль: Укрмедкнига, 2000 с. 30-32
62. Пількевич Н.Б., Раздайбедін В.М., Боярчук О.Д. Анатомія, фізіологія та біохімія печінки: навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів. - Луганськ: Альма-матер, 2007. – 55 с.
63. Попович В.І. Поліпрагмазія: less is more? Тематичний номер «Пульмонологія, Алергологія, Риноларингологія» № 4 (36), грудень 2016р.
64. Бекетова Г.В. Зайченко Г.В. Антибіотикотерапія в педіатрії: поліпрагмазія та профілактика побічних реакцій Тематичний номер № 2 (53) 2020 р с. 24-25
65. Ена Л.М., Христофорова А.М., Артеменко В.И., Гаркавенко О.Г. Фармакотерапія в геріатрії: от полиморбидности к рациональной терапии. *Раціональна фармакотерапія*. 2018. Т. 49. № 4. С.53-54.
66. <https://go.drugbank.com/drug-interaction-checker>
67. <https://www.hep-druginteractions.org/checker>
- 68.

ДОДАДКИ

Приклад історії хвороб за алгоритмом оцінки НПР

Клінічний випадок № 1

Хвора Н., 16 років

Діагноз: Медикаментозний , Аутоімунний гепатит

Біохімічне дослідження крові.

Біохім. аналіз крові	Заг. білок г/л	Альбуміни, г/л	А/г коєф.	Фракція глобулінів, %				Білірубін, мкмоль/л			АЛТ	АСТ
				альфа -1	альфа -2	бета	гамма	загальний	прямий	непрямий		
11.02.20	77,3	44,4	1,09	4,6	7,88	11,79	23,59	9,3	-	9,3	18	31

Тимо- Лов апроба Од.	Креатинін, мкмоль/л	Сахар, ммоль/л	Мочевина, ммоль/л	Холестерин, ммоль/л	ГГТ, V/1	ЩР, V/1	Кальцій, ммоль/л	МНО	Про- тромб. інд., %	Фібриноген, г/л	Фібрин мг	АЧТ В
2	109	4,45	2,71	3,79	11	88	-	1,14	82	2,66	12	24,8

1. Визначення класу за шкалою Чайда-П'ю.

Сироватковий білірубін - 1 бал

Сироватковий альбумін – 1 бал

Про-тромб. інд – 1 бал

Асцит- 1

Печінкова енцефалопатія-1

Клас А 5 балі (легкий)

2. Фармакокінетичні особливості лікарських засобів

ЛЗ	Параметри			
	F%	% зв з білками	Метаболізм	Ефект першопроходження
Метипред	89	76	Печінковий, субстрат CYP3A4	-
Олідетрим	-	-	-	-
Омес	40	97	Печінковий CYP 2C19 CYP3A4	-
Урсофальк	60		Печінковий	+
Імуран (Азатиоприн)	-	30	Печінковий	+

3. Оцінка взаємодії лікарських засобів

1.Метипред+ Імуран Збільшення ризику несприятливих побічних ефектів при поєднанні метилпреднізолону з азатиоприном. Сумісний прийом імуносупресантів можуть чинити адитивну дію на інші імуносупресанти, що призводить до більшого ризику інфекції через пригнічення кісткового мозку.

Фармакодинамічна взаємодія

2.Омес +Імуран Метаболізм азатиоприну може посилюватись при поєднанні з омепразолом. Одночасне введення індукторів цитохрому CYP1A2 та субстратів CYP1A2 може призвести до посилення метаболізму препаратів-субстратів, знижуючи їхню терапевтичну активність. **Фармакокінетична взаємодія на етапі біотрансформації**

3.Метипред + Олідетрим Терапевтична ефективність холекальциферолу може знижуватися при сумісному застосуванні з метилпреднізолоном.

Вважається, що використання кортикостероїдів нейтралізує дію вітаміну D та його аналогів, що може призвести до зниження терапевтичного ефекту.

Фармакодинамічна взаємодія

Клінічний випадок № 15

Хвора О., 12 років

Діагноз : Медикаментозний, Аутоімунний гепатит

Біохімічне дослідження крові.

Біохім. аналіз крові	Заг. білок г/л	Аль- - бумін и, %	А/г коэф.	Фракція глобулінів, %				Білірубін, мкмоль/л			АлаТ V/1	АсАТ V/1
				альфа а-1	альфа а-2	бета	гамма	загал ьний	прям ий	непрям ий		
05.06.15	80,4	44,9	0,82	6,1	7,5	12,9	28,6	10,3	-	10,3	172	79
07.05.15								10,7	2,17	8,5	165,4	154,3

Тимо- Лов апроба Од.	Креатинін, мкмоль/л	Сахар, млмоль/л	Моче- - вина, млмоль/л	Холе- - стерин, млмоль/л	ГГТ, V/1	ЩР, V/1	Кальцій, млмоль/л	Фосфор, млмоль/л	Протромб. інд., %	Фібриноген, г/л	Фібриноген Б	Час рекальцифікац
15,6	0,069	3,81	3,95		192	118			70	3,10	-	140

1.Визначення класу за шкалою Чайда-П'ю.

Сироватковий білірубін - 1бал

Сироватковий альбумін – 1 бал

Про-тромб. інд – 1 бал

Асцит- 1

Печінкова енцефалопатія-1

Клас А 5 балі (легкий)

2. Фармакокінетичні особливості призначених лікарських засобів

	ЛЗ	Параметри			
		F%	% зв з білками	Метаболізм	Ефект першопроходження
1	Буденофальк	-	85–90	Печінковий СУР 3А	-
2	Імуран	-	30	Печінковий	+
3	Преднізолон		90	Печінковий	
4	Омес	40	97	Печінковий СУР 2С19 СУР3А4	-
5	Вермокс		90		

3.Оцінка взаємодії лікарських засобів

1. Буденофальк+ Імуран При застосуванні азатіоприну з будесонідом ризик або тяжкість побічних ефектів може збільшуватися. Імуносупресивні засоби можуть надавати адитивну дію на інші імуносупресивні засоби, що призводить до більшого ризику інфекції через пригнічення кісткового мозку.

Фармакодинамічна взаємодія

2.Омес + Імуран Метаболізм азатіоприну може посилюватися при поєднанні з омепразолом. Одночасне застосування індукторів цитохрому СYP1A2 та субстратів СYP1A2 може призвести до посилення метаболізму субстратних препаратів, знижуючи їх терапевтичну активність. **Фармакокінетична взаємодія на етапі біотрансформації**

3. Омес + Буденофальк При сумісному застосуванні омепразолу з будесонідом можливе зниження абсорбції будесоніду, що призводить до зниження концентрації у сироватці крові та потенційного зниження ефективності. Омепразол є інгібітор протонної помпи, який знизить кислотність шлунка, при одночасному застосуванні з будесонідом може бути змінено розчинення, вивільнення та всмоктування будесоніду. **Фармакокінетична взаємодія на етапі абсорбції.**

Клінічний випадок № 7

Хвора А., 10 років

Діагноз: Медикаментозний гепатит

Біохімічне дослідження крові.

Біохім. аналіз крові	Заг. білок г/л	Альбумін, %	А/г коэф.	Фракція глобулінів, %				Білірубін, мкмоль/л			АлАТ V/1	АсАТ V/1
				альфа-1	альфа-2	бета	гамма	загальний	прямий	непрямий		
	71.8	28						11	-	11	102	72

Тимолов апроба Од.	Креатинін, мкмоль/л	Сахар, ммоль/л	Мочевина, ммоль/л	Холестерин, ммоль/л	ГГТ, V/1	ЩР, V/1	Кальцій, ммоль/л	Фосфор, ммоль/л	Протромбін, %	Фібриноген, г/л	Фібриноген Б	Час рекальцифікац

13.5	0.068	3.76	3.39	-	--	-	-	-	83	2.22	-	111
------	-------	------	------	---	----	---	---	---	-----------	------	---	-----

1.Визначення класу за шкалою Чайда-Пью.

- Сироватковий білірубін - 1бал
- Сироватковий альбумін –бал
- Про-тромб. інд – 1 бал
- Асцит- 1
- Печінкова енцефалопатія-1

Клас А 5 балі (легкий)

2.Фармакокінетичні особливості призначених лікарських засобів

ЛЗ	Параметри			
	F%	% зв з білками	Метаболізм	Ефект першопроходження
Буденофальк	-	85–90	Печінковий CYP 3A	-
Делагіл	-	55	Печінковий	
Укрлів	60		Печінковий	+
Вігантол	-		Змішаний	
Кальцимін	-	-	-	-

3.Оцінка взаємодії лікарських засобів

1.Буденофальк + Делагіл метаболізм хлорохіну може посилюватися при поєднанні з будесонідом. Суб'єкт є помірним індуктором ферменту CYP3A5, а уражений лікарський засіб є субстратом ферменту CYP3A5. Коли ці

препарати вводять одночасно, метаболізм ураженого препарату збільшується, знижуючи концентрацію у сироватці крові та знижуючи ефективність. **Фармакокінетична взаємодія на етапі біотрансформації**

1. **Укрлів + Буденофальк** Урсодезоксихолева кислота може знизити швидкість виведення будесоніду, що може призвести до підвищення його рівня у сироватці крові. Загальновізнано, що насос для експорту жовчних солей (BSEP/ABCB11) переважно транспортує жовчні кислоти і відіграє важливу роль у їх виведенні з жовчю. Таким чином, одночасне застосування інгібітора насоса для експорту жовчної солі (BSEP/ABCB11) із субстратом насоса експорту жовчної солі призведе до зниження швидкості виведення з подальшим збільшенням концентрації субстрату в сироватці. **Фармакокінетична взаємодія на етапі елімінації**

2. **Вігантол + Делагіл** Метаболізм хлорохіну може бути знижений при поєднанні з холекальциферолом. Лікарський засіб є помірним інгібітором CYP2D6, і порушений лікарський засіб метаболізується CYP2D6. Одночасне введення може знизити метаболізм ураженого препарату, що призведе до підвищення концентрації у сироватці крові, а також до збільшення ризику та тяжкості побічних ефектів. **Фармакокінетична взаємодія на етапі біотрансформації**

3. **Вігантол + Буденофальк** Терапевтична ефективність холекальциферолу може знижуватися при сумісному застосуванні з будесонідом. Вважається, що використання кортикостероїдів нейтралізує дію вітаміну D та його аналогів, що може призвести до зниження терапевтичного ефекту. Це може негативно позначитися на здоров'ї кісток та призвести до підвищення потреби у вітаміні D. Лікування стероїдами є основною причиною медикаментозного остеопорозу через їх вплив на кістковий метаболізм. **Фармакодинамічна взаємодія**

Менеджмент ризиків взаємодій у дітей із медикаментозним гепатитом

Препарат 1	Препарат 2	Результат взаємодії	
Будесонід	Хлорохін	<p>Метаболізм хлорохіну може посилюватися при поєднанні з будесонідом, за рахунок одночасного введення індукторів та субстратів CYP3A5.</p>	<p>Фармакокінетич на взаємодія на етапі біотрансформації</p>
Будесонід	Азатиоприн	<p>Ризик несприятливих побічних ефектів може збільшуватися при використанні азатиоприну з будесонідом. Імуносупресивні засоби можуть надавати адитивну дію на інші імуносупресивні засоби, що призводить до більшого ризику</p>	<p>Фармакодинаміч на взаємодія</p>

		інфекції через пригнічення кісткового мозку.	
Будесонід	Омепразол	Омепразол може спричинити зниження абсорбції будесоніду, що призводить до зниження концентрації у сироватці крові та потенційного зниження ефективності.	Фармакокінетич на взаємодія на етапі абсорбції
Будесонід	Холекальциферол	Терапевтична ефективність холекальциферолу знижується при застосуванні в комбінації з будесонідом. Вважається, що застосування кортикостероїдів протидіє ефекту вітаміну D та його	Фармакодинаміч на взаємодія

		аналогів, що може призвести до зниження терапевтичного ефекту	
Метилпреднізолон	Азатиоприн	Імунодепресанти можуть чинити адитивну дію на інші імунодепресанти, що призводить до більшого ризику інфекції через пригнічення кісткового мозку.	Фармакодинаміч на взаємодія
Метилпреднізолон	Холекальциферол	Терапевтична ефективність холекальциферолу може знижуватися при сумісному застосуванні з метилпреднізолоном.	Фармакодинаміч на взаємодія
Метилпреднізолон	Фосфатом алюмінію	Відзначається зниження біодоступності пероральних кортикостероїдів після їх одночасного застосування з пероральними	Фармакокінетич на взаємодія на етапі абсорбції

		антацидами	
Омепразол	Азатиоприн	Метаболізм азатиоприну може посилюватись при поєднанні з омепразолом, за рахунок одночасного введення індукторів та субстратів CYP1A2.	Фармакокінетична взаємодія на етапі біотрансформації
Метилпреднізолон	Азатиоприн	Терапевтична ефективність холекальциферолу може знижуватися при сумісному застосуванні з метилпреднізолоном.	Фармакодинамічна взаємодія