

## Медикаментозно-індуковані ураження печінки: тактика діагностики і лікування

Д.м.н., професор Журавльова Л.В., к.м.н. Шеховцова Ю.О.

*Харківський національний медичний університет*

У статті представлено дані про медикаментозно-індуковані ураження печінки, які посідають важливе місце у загальній структурі печінкової патології. Наведено основні напрями терапевтичної корекції медикаментозно-індукованих уражень печінки. Один із патогенетично обґрунтованих напрямів лікування — застосування гепатопротекторів. Препарати урсодезоксихолевої кислоти є найбільш ефективними і безпечними засобами з широким клінічним спектром застосування.

**Ключові слова:** медикаментозно-індуковані ураження печінки, гепатопротектори, препарати урсодезоксихолевої кислоти

В останні роки істотно підвищилось значення медикаментозно-індукованих уражень печінки (МІУП). З цією проблемою стикаються лікарі всіх спеціальностей. За матеріалами ВООЗ, 50 з 1000 госпіталізованих в стаціонар пацієнтів направляються на лікування у зв'язку з медикаментозними ускладненнями [1]. Серед амбулаторних пацієнтів їх частота становить 2-3%, а серед тяжко хворих, які лікуються в стаціонарі, - від 6 до 35%. При цьому несприятливі ефекти внаслідок прийому медикаментів являють собою не тільки серйозну медичну, соціальну, а й економічну проблему.

Складність діагностики МІУП полягає в тому, що клініко-лабораторні прояви і гістологічні ознаки можуть «симулювати» інші захворювання печінки або накладатися на вже наявні вірусні та/або алкогольні ушкодження печінки. У той же час, МІУП необхідно діагностувати в більш ранні терміни, тому що тривалий прийом лікарських препаратів здатний багаторазово посилити тяжкість клінічних проявів і суттєво вплинути на прогноз захворювання в цілому.

За даними літератури [10], справжня поширеність МІУП залишається і, мабуть, залишиться невідомою, проте можна констатувати, що в клінічній практиці даний діагноз формулюється невиправдано рідко. Це обумовлено декількома факторами, серед яких найбільш важливе значення мають:

- 1) небажання пацієнта повідомляти про прийом деяких препаратів (антидепресантів, нейролептиків та ін.);
- 2) небажання лікарів документувати ятрогенні захворювання.

Загальні фактори, що призводять до появи МІУП, такі:

- 1) призначення лікарських засобів у високих дозах;
- 2) дозування препарату без урахування індивідуальних особливостей хворого;
- 3) тривале лікування;
- 4) поліпрагмазія;
- 5) захворювання печінки будь-якої етіології;
- 6) фонові системні захворювання (особливо захворювання нирок).

Відомо, що ще в 1978 році було запропоновано відносити речовини, які викликають ураження печінки, до однієї з 2-х груп: 1) облігатні гепатотокси канти і 2) ідіосинкразичні, тобто які ушкоджують орган лише у чутливих індивідів [5, 8].

Облігатні гепатотоксиканти викликають передбачуваний дозозалежний ефект, як правило, відтворений в дослідженнях на експериментальних тваринах [5].

У небагатьох людей лікарські речовини, які не виявляють властивостей гепатотоксикантів в експерименті, можуть викликати ураження печінки [8]. В основі явища лежать генетично детерміновані особливості метаболізму ксенобіотиків і інші причини підвищеної чутливості організму до лікарської речовини. Цей вид патології не відтворюється в експерименті і не носить дозозалежний характер. Критерії, що дозволяють розрізнити ці форми, представлені в таблиці 1. Але на практиці чітко визначити відмінності між прямою гепатотоксичністю і ідіосинкразією вдається не завжди. Більш того, у чутливих хворих деякі лікарські сполуки, які колись відносились до алергенів, мабуть, безпосередньо пошкоджують мембрани гепатоцитів через проміжні токсичні метаболіти [4, 7].

**Таблиця 1. Різновиди уражень печінки під дією лікарських засобів**

<b>Параметри</b>	<b>Токсичні ураження печінки</b>	<b>Ідіосинкразичні ураження печінки</b>
Передбачуваність	Так	Ні
Дозозалежність	Так	Ні
Відтворюваність в експериментах на тваринах	Так	Ні
Ураження інших органів	Можливе	Дуже рідко
Основний патогенетичний механізм	Дозозалежне утворення токсичних метаболітів	Імунні порушення

Основу токсичної дії лікарських речовин на печінку складають пошкодження гепатоцитів [8]. Механізми, що лежать в основі гепатотоксичної дії лікарських речовин (табл. 2), тісно пов'язані між собою, часто обтяжують дію один одного за типом «вадного кола».

**Таблиця 2. Основні механізми цитотоксичної дії лікарських засобів**

<b>Фізико-хімічні механізми</b>	<b>Імунні механізми</b>
---------------------------------	-------------------------

<b>гепатотоксичності</b>	<b>Гепатотоксичності</b>
Активация вільно радикальних процесів	Утворення неоантигенів і аутоантитіл
Пошкодження плазматичної та цитоплазматичної мембран	Функціонування кілерних лімфоцитів
Порушення функції мітахондрій	Синтез протизапальних цитокінів
Порушення внутрішньоклітинного іонного гомеостазу	Активация синтези комплімента
Дезагрегація рибосом і ендоплазматичного ретикулула	

Спектр клінічних проявів захворювань печінки, викликаних ліками, може бути надзвичайно різноманітним, однак найбільш часто зустрічаються гострі ураження запального характеру у печінці (приблизно в 80% випадків). Хронічне МГУП може бути самостійним захворюванням (наприклад, при багаторічному прийомі метилдопи), але зазвичай розвивається як результат гострого патологічного процесу (при тривалому надходженні ліків або їх комбінації) [12].

Тяжкість перебігу МГУП проявляється від безсимптомного підвищення рівня трансаміназ до розвитку фульмінантний печінкової недостатності (ФПН) [10].

Крім симптомів, характерних для захворювань печінки (жовтяниця, свербіж шкіри, «печінкові знаки», кровоточивість, збільшення печінки і болючість при її пальпації), часто спостерігаються прояви загального характеру (нудота, абдомінальний дискомфорт, зниження апетиту, загальна слабкість, зниження працездатності) [4]. Хоча можливий розвиток гострої печінкової недостатності, проте в більшості випадків лікарські реакції - транзиторні і вирішуються спонтанно [5].

Латентний період при використанні гепатотоксичних дозозалежних препаратів, як правило, короткий (патологічні прояви розвиваються в межах 48 годин від початку прийому). Залежно від ступеня підвищення рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ) і лужної фосфатази (ЛФ) гостре пошкодження печінки класифікують як гепатоцелюлярне (цитолітичне), холестатичне або змішане, що поєднує ознаки холестази і цитолізу (табл. 3) [14].

Таблиця 3. Основні типи гострих МГУП

<b>Тип ураження</b>	<b>АЛТ</b>	<b>ЛФ</b>	<b>Співвідношення АЛТ/ЛФ</b>
Гепатоцелюлярний	>2	норма	Високе (>5)
Холестатичний	норма	>2	Низьке (<2)
Змішаний	>2	>2	2-5

У випадку гепатоцелюлярного типу ураження відміна препарату призводить до

поліпшення біохімічних показників у середньому на протязі 2 тижнів. При холестатичному або змішаному типах ураження позитивна динаміка може бути відсутня на протязі 4-х тижнів.

Біохімічні зсуви, які спостерігаються більш тривалий час, дозволяють припустити наявність супутній патології печінки або іншу етіологію існуючих порушень

Найчастіше, в 2/3 випадків, зустрічається гепатоцелюлярний тип пошкодження. Підвищення активності АЛТ до 5 разів у порівнянні з верхньою межею норми розглядається як помірна гіперферментемія; в 6-10 разів - як гіперферментемія середнього ступеня, більш ніж в 10 разів - як висока. При МІУП підвищення рівня АЛТ є найбільш чутливим тестом ранньої діагностики. При мітохондріальних гепатоцітопатіях значно підвищується активність аспартатамінотрансферази (АСТ). Залежно від основного типу ураження печінки клінічні симптоми і зміни біохімічних показників можуть варіювати в широких межах.

Сучасна морфологічна класифікація включає множинні варіанти лікарського ураження печінки. До них відносять адаптаційні зміни (гіперплазія гладкої цитоплазматичної мережі, відкладення пігменту); гострі ураження, які виявляються в діапазоні від дистрофії гепатоцитів до некрозу (від фокального до масивного), а також у вигляді мітохондріальних цитопатій, стеатоза (макро- і мікроезівулярного), фосфоліпідозу, холестазу і запальних змін. Виділяють також підгострі і хронічні ураження печінки. Можуть мати місце гепатоваскулярні ураження (вено-оклюзійна хвороба, пеліоз, тромбоз печінкової вени) і пухлини [3, 11].

В даний час все частіше реєструються МІУП, що розвиваються за механізмом мітохондріальної цитопатії і стеатогепатиту. Механізм мітохондріальної токсичності обумовлений блокадою ферментів дихального ланцюга мітохондрій. Мітохондріальна цитопатія може бути наслідком безпосередньої інгібіції ферментів дихального ланцюга, а також опосередкованої через зниження продукції АТФ. Вільні жирні кислоти перестають метаболізуватися, недолік аеробного окислення призводить до накопичення лактату, вільних радикалів. Токсичні метаболіти виводяться жовчю і можуть пошкоджувати епітелій жовчних каналців. Важке порушення функції мітохондрій супроводжується вираженими порушеннями гомеостазу - розвитком гіперамоніємії, лактат-ацидозу, гіпоглікемії, приєднанням диспепсичних явищ і синдрому полінейропатії, а також стеатогепатиту [6, 14].

**Гострий медикаментозно-індукований гепатит різного ступеня тяжкості** являє собою, мабуть, найбільш розповсюжене пошкодження печінки, викликане лікарськими засобами. Як правило, він обумовлений реакціями ідіосинкразії. Ризик розвитку

лікарського гепатиту підвищується при тривалому і багаторазовому застосуванні препарату. У клінічній картині в продромальному періоді переважають диспепсичні розлади, астеничний, алергічний синдроми. З розвитком жовтяничного періоду відзначаються потемніння сечі і освітлення калу, виявляються збільшення і болючість печінки. Підвищення амінотрансферазної активності і рівня ЛФ знаходиться в прямій залежності від цитолізу і поширення некрозу печінки. Збільшується рівень  $\gamma$ -глобулінів в сироватці. При відміні лікарського препарату регрес клінічної симптоматики відбувається досить швидко. У ряді випадків медикаментозно-індукований гепатит несе небезпеку ФПН, смертність при якій може досягати 70%. Гострий медикаментозно-індукований гепатит описаний при призначенні протитуберкульозних агентів (особливо ізоніазиду), аміноглікозидів (стрептоміцин, амікацин, рифампіцин), гіпотензивних препаратів (метилдофа, атенолол, метопролол, лабетолол, ацебутолол, еналаприл, верапаміл), протигрибкових засобів (кетоконазол, флуконазол), антиандрогенних препаратів (флутамід), такрину (оборотний інгібітор холінестерази, застосовуваний при хворобі Альцгеймера), клоназепаму (протисудомний засіб) [14].

**Стеатогепатит.** Кортикостероїди, тамоксифен і естрогени можуть виступати в якості «пускових» чинників стеатогепатиту у схильних осіб, наприклад, хворих на цукровий діабет, ожиріння центрального походження або пацієнтів з гіпертригліцеридемією. Медикаментозно-індукований стеатогепатит зазвичай розвивається на тлі тривалої фармакотерапії (більше 6 міс.) і, мабуть, пов'язаний з кумуляцією препаратів. Гострі жирові зміни печінки можуть викликати тетрациклін, нестероїдні протизапальні засоби, а також кортикостероїди, вальпроева кислота та протипухлинні препарати. Особливістю стеатогепатиту, викликаного деякими лікарськими засобами, є його тривале прогресування після відміни препарату [1, 4].

**Хронічний медикаментозно-індукований гепатит** можуть викликати також повторні призначення нітрофуранів при рецидивуючій сечовій інфекції, клометацін, фенофібрат (гіполіпідемічний засіб), ізоніазид (туберкулостатик), папаверин, міноциклін (антибіотик групи тетрацикліну) і дантролен (м'язовий релаксант, застосовується для усунення м'язових спазмів при церебральному паралічі, розсіяному склерозі і травмах спинного мозку). Хронічний медикаментозно-індукований гепатит частіше розвивається у осіб, які хронічно вживають алкоголь [9].

**Гострий холестаза** описаний при застосуванні препаратів різних фармакологічних груп, в тому числі естрогенів, анаболічних стероїдів, тамоксифена, нейролептиків (хлорпромазин), статинів, антибіотиків (еритроміцин, оксіпеніциліни, фторхінолони, амоксицилін/клавуланат), антиагрегантів (тиклопідин), антигістамінних (терфенадин) і

протигрибкових засобів (тербінафін), нестероїдних протизапальних засобів (німесулід, ібупрофен), гіпотензивних (ірберсартан) і антиаритмічних препаратів (пропафенон) і ін. [4].

**Ізольований гепатоцелюлярний холестаз** частіше спостерігається при застосуванні статевих гормонів і анаболічних стероїдів. **Медикаментозно-індукована холангіопатія** (холестаз в дрібних або междолевих протоках) може протікати гостро і саморозрешатися після відміни препарату або, навпаки, приймати затяжний перебіг, приводячи до дуктопенії, а іноді і біліарного цирозу [2, 13].

**Рання діагностика МГУП** представляє особливу важливість через високий ризик прогресування захворювання без відміни препарату. Можливість уражень такого роду враховується при порушенні функції печінки у пацієнтів, які приймають різні лікарські препарати і препарати альтернативної медицини.

У зв'язку з великою кількістю малосимптомних МГУП у хворих, які отримують гепатотоксичні лікарські препарати, і при поліпрагмазії доцільно регулярно (не рідше одноразово на 2 тижня, а при тривалій терапії – одноразово на місяць) визначати активність амінотрансфераз, ЛФ і рівень білірубину в сироватці крові. Якщо активність трансаміназ підвищена більш ніж в 3 рази, препарат відмінюють. Альтернативою відміни препарату, а також при необхідності продовження лікування гепатотоксичним препаратом, є зниження дози гепатотоксиканта з прийомом перорального гепатопротектора [3].

Основу діагностики МГУП становить ретельно зібраний анамнез щодо лікарських препаратів, які застосовуються, з оцінкою тривалості та дози одержуваних ліків, з'ясуванням можливості їх прийому в минулому. Слід обов'язково уточнити найближчий анамнез, дізнатися, чи не мав місце прийом біологічних активних добавок до їжі. Вони формально не є лікарськими препаратами, проте зазвичай позиціонуються як засоби лікування широкого спектру захворювань, в тому числі і хвороб печінки, при цьому субстанції, що входять до складу подібних засобів, нерідко мають виражені гепатотоксичні властивості.

За допомогою біохімічних і імунологічних досліджень, ультрасонографії (а в деяких випадках і інших методів променевої діагностики) встановлюються захворювання печінки іншої етіології. Але слід пам'ятати, що МГУП може накладатися на «класичне» захворювання печінки і змінювати його перебіг. Спроба повторного впливу лікарської речовини є неприпустимою з етичних міркувань. Діагноз підтверджується, якщо клінічні симптоми, зміни біохімічних показників і гістологічні ознаки ураження печінки зникають або зменшуються після припинення прийому ліків. Біопсія печінки може бути показана

при підозрі на попередню патологію печінки або при відсутності нормалізації біохімічних показників після відміни лікарського препарату. Специфічних гістологічних змін для МІУП немає. Нерідко виявляються гранульоми, значна домішка еозинофілів в запальному інфільтраті, чітка зона розмежування між ділянкою некрозу і неураженою паренхімою. При клініко-морфологічних порівняннях звертає на себе увагу невідповідність вираженості і обсягу морфологічних змін із загальним відносно задовільним станом пацієнта і помірними зрушеннями показників печінкових тестів. Важливий етап діагностики МІУП - диференціальна діагностика з іншими захворюваннями печінки. Для виключення вірусних гепатитів необхідні серологічні дослідження та ПЛР-діагностика. Слід також провести диференціальну діагностику з первинним біліарним цирозом печінки, первинним склерозуючим холангітом, іншою біліарною патологією, неалкогольною жирною хворобою печінки. Необхідно виключити алкогольне ураження, метаболічну і генетичну етіологію, гемодинамічні (ішемічні) причини ураження печінки: гіпотензію, шок, серцеву недостатність, васкулярну оклюзію та ін. [1, 4, 10].

Прогноз МІУП в різних ситуаціях різниться, проте при появі жовтяниці смертність може досягати 10%.

При лікуванні МІУП, в першу чергу, необхідно скасувати лікарський препарат, з прийомом якого може бути пов'язані ураження печінки. Це сприяє стабілізації процесу в більшості випадків і, можливо, одужанню. Зворотний розвиток клінічної симптоматики, нормалізація рівня трансаміназ і маркерів холестазу може відбуватися в різні терміни - від кількох тижнів до 2-3 місяців і більше.

Призначається лікувальне харчування та повністю виключають прийом алкоголю, фізичні навантаження.

Лікарська терапія:

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

Гепатопротектори використовуються для корекції уражень печінки середнього та важкого ступеня. Основна функція цих препаратів - захист печінкових клітин від

шкідливого впливу збільшеної кількості продуктів розпаду. Найбільш часто призначаються: урсодезоксихолева кислота (УДХК) 10- 15 мг / кг ваги на добу в 3 прийоми; препарати, які містять сілімарін; есенціальні фосфоліпіди; адеметіонін.

З точки зору доказової медицини, до числа найбільш ефективних препаратів для лікування МГУП, внутрішньопечінкового холестазу відносяться препарати УДХК, так як вони мають багатогранний спектр дії, який забезпечує терапевтичні можливості їх використання [2, 7] . А саме, їм властива:

- цитопротективна дія: завдяки наявності гідрофільної групи УДХК вбудовується в фосфоліпідний шар клітинної мембрани гепатоцита і холангіоцитів, що відновлює структуру клітин і підвищує стійкість до пошкоджень ліками (а також вірусами, алкоголем та ін.) [9];
- холеретична дія: 1) витісняє пул токсичних гідрофобних жовчних кислот за рахунок конкурентного захоплення рецепторами в клубовій кишці; 2) стимулює екзоцитоз в гепатоцитах шляхом активації Са-залежної протеїнкінази, що призводить до зменшення концентрації гідрофобних жовчних кислот; 3) індукує бікарбонатний холерез, збільшуючи виділення гідрофобних жовчних кислот в кишечник [13];
- імуномодуюча і преднізолоноподібна дія: зменшує експресію антигенів гістосумісності HLA I класу на гепатоцитах і HLA II класу на холангіоцитах, знижує продукцію прозапальних цитокінів (ІЛ-1, 2, 6, ФНО- $\alpha$ , ІФН- $\alpha$ ), зменшує утворення сенсibiliзованих до печінкової тканини цитотоксичних Т-лімфоцитів, знижує агресивність імунокомпетентних імуноглобулінів (в першу чергу Ig M) відносно клітин печінки [9];
- антиоксидантна дія: УДХК активує глутатіон-відновлюючі ферменти [2];
- антиапоптотична дія: захищає мітохондріальний апарат гепатоцитів від пошкодження та зменшує окислювальний стрес і пригнічує токсин-індукований апоптоз [12];
- антифібротична дія: знижує сироваткову концентрацію N-термінального пептиду колагену III типу і матриксних металопротеїназ при одночасному підвищенні їх тканинних інгібіторів [4, 5];
- антиканцерогенна дія: пригнічує ріст пухлинних клітин гепатоцелюлярної карциноми і тим самим сприяє зменшенню її маси; володіє превентивною дією відносно холангіокарциноми [8].

За даними літератури також відомо, що призначення УДХК дозволяє підсилити синтез потужного антиоксиданту глутатіону, регулювати обмін холестерину, тригліцеридів і глюкози [13].

Таким чином, застосування препарату УДХК патогенетично обґрунтовано для МІУП. Препарат починає проявляти свої ефекти через 2 тижні від початку прийому, і через 1 міс вони досягають максимуму. Загальна тривалість терапії повинна бути не менше 3 місяців, а після припинення лікування УДХК продовжує залишатися в ентерогепатичній циркуляції близько місяця зі збереженням терапевтичних ефектів. Препарат належить до лікарських засобів з хорошим профілем безпеки.

Застосування препаратів УДХК достовірно призводить до нормалізації цитолітичних ферментів і поліпшенню морфологічних показників.

Низька передбачуваність більшості гепатотоксичних реакцій на ліки істотно ускладнює можливість їх попередження. Однак при призначенні того чи іншого препарату лікар повинен бути проінформований про вірогідність розвитку небажаних ефектів, що дозволяє вибрати більш безпечне середовище, а також цілеспрямовано проводити профілактику. Профілактика прогнозованих гепатотоксичних реакцій повинна проводитися шляхом призначення лікарських засобів, яким властива захисна дія на клітини печінки, до числа яких і належить УДХК. Застосування УДХК є ефективним методом зниження ризику розвитку МІУП.

Таким чином, спектр використання УДХК невпинно зростає завдяки різноманітним механізмам дії цієї речовини. Даними численних робіт доведена багатонаправлена активність УДХК в експерименті та клінічній практиці. Ця обставина є вельми цінною для розробки нових методів терапевтичної корекції захворювань за допомогою УДХК. Кафедра внутрішньої медицини №3, клінічною базою якої є гастроентерологічне відділення КУОЗ «Обласна клінічна лікарня – Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» м. Харкова, серед препаратів УДХК використовує вітчизняний препарат «Укрлів» («Кусум Фарм»). Курсова терапія протягом 6 місяців препаратом Укрлів хворих на цукровий діабет та метаболічний синдром сприяла покращанню функціонального стану гепатобіліарної системи, зменшенню літогенності жовчі в 1,3 рази. Після лікування зменшувалась вираженість синдромів цитолізу, холестазу, дисліпідемії, інсулінорезистентності та глікемії, прояви стеатозу печінки. Ці зміни можна пояснити гепатопротекторним, антихолестатичним, антапоптичним та антиоксидантними ефектами Укрліву [15].

Список літератури:

1. Beuers U. Drug Insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nature Clinical Practice // Gastroenterol. Hepatol.*— 2006.— Vol. 3.— P. 318—328.
2. Drapkina O.M., Bueverova E.L. Ursodeoxycholic acid: A therapeutic niche in an internist's practice. *Ter Arkh.* 2015;4:84-90.
3. Ikegami T., Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: mechanism of action and novel clinical applications. *Hepatol Res* 2008;38:123–31.
4. Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii.* 2016;26(2):24-42.
5. Kaplowitz N. Drug-induced liver injury // *Clin. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 38 (suppl. 2). — S. 44-48.]
6. Marino G., Limmerman H.J. Management of drug-induced liver disease // *Cur. Gastr. Reports.*—2007.—Vol. 3.— P. 38-48.
7. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Drozdova L.Y., et al. Study of ursodeoxycholic acid influence on efficacy and safety of statin therapy in patients with diseases of the liver, gall bladder and/or biliary tract (The RAKURS study). *Ration Pharmacother Cardiol.* 2014;10(2):147-52.
8. McDonnell M.E., Braverman L.E., Patel K.P. et al. Drug-related hepato-toxicity // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — № 354. — P. 2191-2193.
9. Ozturk K, Uygun A, Demirci H, Bagci S. Effect of ursodeoxycholic acid on atherosclerosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(7):865. doi: 10.1097/MEG.0000000000000365.
10. Paumgartner G., Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited // *Hepatology.*— 2002.— Vol. 36.— P. 525—531.
11. Paumgartner G. Medical treatment of cholestatic liver diseases: from pathobiology to pharmacological targets. *World J Gastroenterol* 2006; 12:4445–51.
12. Rodrigues C.M., Steer C.J. The therapeutic effects of ursodeoxycholic acid as an anti-apoptotic agent. *Expert Opin Investig Drugs* 2001;10: 1243–53.
13. Stojakovic T., Putz-Bankuti C., Fauler G. et al. Atorvastatin in patients with primary biliary cirrhosis and incomplete biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2007;46:776–84.

14. Vuppalanchi R., Liangpunsakul S., Chalasani N. Etiology of new-onset jaundice: how often is it caused by idiosyncratic drug-induced liver injury in the United States // Am. J. Gastroenterol. - 2007. - Vol. 102. - P. 558-562.
15. Журавлёва Л.В., Кривоносова Е.М. Применение урсодезоксихолевой кислоты в комплексной терапии метаболического синдрома // Сучасна гастроентерологія.- №4 (78).- 2014. – С.19-23.

Л.В. Журавлева, Ю.А. Шеховцова

Харьковский национальный медицинский университет

### **Медикаментозно-индуцированные заболевания печени: тактика диагностики и лечения**

В статье представлены данные о медикаментозно-индуцированных поражениях печени, которые занимают важное место в общей структуре патологии печени. Приведены основные направления терапевтической коррекции медикаментозно-индуцированных поражений печени. Один из патогенетически обоснованных направлений лечения - применение гепатопротекторов. Препараты урсодезоксихолевой кислоты являются наиболее эффективными и безопасными средствами с широким клиническим спектром применения.

**Ключевые слова:** медикаментозно-индуцированные поражения печени, гепатопротекторы, препараты урсодезоксихолевой кислоты

L.V. Zhuravlyova, I.O. Shekhovtsova

Kharkiv national medical university

### **The drug-induced lesions of the liver: tactics of diagnosis and treatment**

The article presents data of the drug-induced lesions of the liver, that occupy an important place in the general structure of liver pathology. The basic directions of therapy of the drug-induced lesions have been presented. The use of hepatoprotectors is one of the pathogenetically proved directions of treatment. Preparations of ursodeoxycholic acid are the most effective and safe drugs with the wide clinical spectrum of application.

**Key words:** drug-induced lesions of the liver, hepatoprotectors, preparations of ursodeoxycholic acid