

## **Клинические рекомендации:**

### **Лекарственные поражения печени**

**МКБ-10**

**Возрастная группа:** взрослые

**Медицинские профессиональные некоммерческие организации-разработчики:**

- Российское научное медицинское общество терапевтов
- Научное общество гастроэнтерологов России

Утверждены на \_\_\_\_\_

Кем \_\_\_\_\_

2019 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	2
ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	3
1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ.....	4
1.1. Определение.....	4
1.2. Этиология и патогенез.....	4
1.3. Эпидемиология.....	9
1.4. Кодирование по МКБ 10.....	11
1.5. Классификация.....	11
1.6. Клиническая картина.....	13
2. ДИАГНОСТИКА.....	13
3. ЛЕЧЕНИЕ.....	17
4. ПРОФИЛАКТИКА.....	24
5. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	26
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	29

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** лекарственные поражения печени, актуальность, диагностика, лечение, алгоритм ведения, профилактика

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ — аланинаминотрансфераза  
АСТ — аспарагинаминотрансфераза  
АЯА — антиядерные антитела  
БАД – биологически активные добавки  
ВГН — верхняя граница нормы  
ИЛПП — идиосинкразическое лекарственное поражение печени  
ЛИПП – лекарственно-индуцированные поражения печени  
ЛП — лекарственный препарат  
ЛПП – лекарственное поражение печени  
НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени  
ОПeН – острая печеночная недостаточность  
ПБЦ — первичный билиарный цирроз печени  
ПСХ — первичный склерозирующий холангит  
ФДД — фитопрепараты и/или диетические добавки  
ФП — фитопрепараты  
ЩФ — щелочная фосфатаза  
RUCAM — метод оценки достоверности причинно-следственной связи компании Roussel Uclaf

## ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

**Таблица 1. Терминология и определение понятий**

Термин либо 1	Определение 2
Острое ЛПП	изменение уровня АЛТ и ЩФ, развившееся в течение менее 3 мес. от начала приема ЛП
Хроническое ЛПП	стойкое повреждение печени более чем через 1 год после начала приема ЛПП
Персистирующее ЛПП	сохранение изменений в показателях состояния печени более 3 мес. при гепатоцеллюлярном и более 6 мес. при холестатическом ЛПП
Идиосинкразическое ЛПП	Гепатотоксичность может проявляться лишь у отдельных восприимчивых лиц. Реакция имеет менее выраженную зависимость от дозировки и в большей степени различается по длительности латентного периода, манифестации и течению
Латентный период	Время от начала приема лекарственного средства (либо ФДД) до развития ЛПП
Период вымывания, разрешение либо проба с отменой препарата	Время от развития ЛПП до возврата уровня ферментов и/или билирубина к исходным цифрам до развития ЛПП
Проба с повторным назначением препарата	Повторное назначение лекарственного средства либо ФДД пациенту, у которого уже развивалось ЛПП в ответ на данное средство
Закон Хая	Суть: это эмпирическая закономерность, согласно которой у пациента есть высокий риск летального ЛПП, если ЛП вызывает печеночно-клеточную, а не холестатическую желтуху. Закон Хая состоит из трех частей: 1. 3-х- или более кратное превышении ВГН АЛТ или АСТ; 2. более чем в 2 раза превышен верхний предел нормы общего билирубина сыворотки, без застоя желчи (определяется как менее чем двукратное превышение верхнего предела нормы ЩФ); 3. отсутствие других причин подобной комбинации повышенных аминотрансфераз и общего билирубина сыворотки: вирусного гепатита, алкоголизма, ишемии, ранее выявленного заболевания печени или иного лекарства, способного вызвать наблюдаемое поражение.
Значение R	АЛТ/ВГН или ЩФ/ВГН. Применяется для определения типа гепатотоксического повреждения: гепатоцеллюлярный ( $R > 5$ ), смешанный ( $R = 2-5$ ) и холестатический ( $R < 2$ )

RUCAM	Диагностический алгоритм, в котором используется система оценки, учитывающая клинические данные, имеющиеся литературные данные по гепатотоксичности подозреваемого лекарственного средства и пробу с повторным назначением препарата
-------	--

## I. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### 1.1. Определение

Лекарственное поражение печени (ЛПП) относится к повреждению печени, вызванному всеми типами отпускаемых по рецепту или без рецепта лекарств, включая небольшие химические молекулы, биологические агенты, фитопрепараты (ФП), диетические добавки и биологические добавки к пище добавки (БАДы), развившееся в период в среднем от 5 до 90 дней от начала приема [1, 2]. Лекарственные поражения печени (ЛПП) представляют собой повреждения печени, вызванные приемом лекарственного средства или иной субстанции неинфекционного происхождения, развившееся в период в среднем от 5 до 90 дней от начала приема [2]. В англоязычной литературе для обозначения таких заболеваний используется термин «drug-induced liver injury» (DILI), в русскоязычной литературе - «лекарственные поражения печени».

### 1.2. Этиология и патогенез

К наиболее типичным и/или хорошо изученным веществам, вызывающим ЛПП, и связанные с ними типы повреждения печени относятся следующие (табл.2):

**Таблица 2. Лекарства с риском ЛПП и их варианты [3].**

Наименования	Характерный тип повреждения печени и его особенности
<b>Антибиотики</b>	
Амоксициллин/клавуланат	Холестатический, однако, возможен и гепатоцеллюлярный; развитие ЛПП часто выявляется после отмены ЛП
Изониазид	Острое гепатоцеллюлярное повреждение по типу острого вирусного гепатита
Триметоприм/ сульфаметоксазол	Холестатический, однако возможен и гепатоцеллюлярный; часто имеет иммуноаллергические черты (например, повышение температуры тела, сыпь, эозинофилия)
Моксифлоксацин	Повышение активности «печеночных трансаминаз», ЩФ, лактатдегидрогеназы, гамма-глутамилтрансферазы
Кларитромицин	Гепатоцеллюлярный, холестатический гепатит
Джозамицин	Печеночная дисфункция, желтуха
Нитрофурантоин	Гепатоцеллюлярный; часто имеет сходство с идиопатическим аутоиммунным гепатитом
Миноциклин	Гепатоцеллюлярный и часто имеет сходство с аутоиммунным гепатитом
Тетрациклин	Повышение активности «печеночных трансаминаз»

Клиндамицин, Линкомицин	Повышение активности «печеночных трансаминаз», гипербилирубинемия
Метронидазол	Повышение активности «печеночных трансаминаз», развитие холестатического и смешанного гепатита, гепатоцеллюлярное ЛПП
Рифампицин	Повышение активности «печеночных трансаминаз», гипербилирубинемия
Рифабутин	Повышение активности «печеночных трансаминаз», ЩФ
Тигециклин	Повышение активности «печеночных трансаминаз», гипербилирубинемия
<b>Противогрибковые</b>	
Флуконазол	Повышение активности «печеночных трансаминаз», ЩФ, гипербилирубинемия, холестаза, желтуха, гепатоцеллюлярный некроз
Вориконазол	Повышение активности «печеночных трансаминаз», ЩФ, лактатдегидрогеназы, гамма-глутамилтрансферазы, гипербилирубинемия
Каспофунгин	Повышение активности «печеночных трансаминаз», ЩФ, гипербилирубинемия
Итраконазол	Повышение активности «печеночных трансаминаз», гипербилирубинемия
<b>Противовирусные</b>	
Зидовудин	Повышение активности «печеночных трансаминаз», гипербилирубинемия, стеатоз с гепатомегалией
Диданозин	Стеатоз с гепатомегалией
Атазанавир	Холестаза, желтуха
Дарунавир	Повышение активности «печеночных трансаминаз», цитолитический гепатит, стеатоз печени, гепатомегалия
Невирапин	Гепатит, желтуха
Нелфинавир	Повышение активности «печеночных трансаминаз»
<b>Противоопухолевые препараты</b>	
Циклоспорина	Повышение активности «печеночных трансаминаз», гипербилирубинемия
Гемцитабин	Повышение активности «печеночных трансаминаз», ЩФ, лактатдегидрогеназы, гамма-глутамилтрансферазы, гипербилирубинемия
Меркаптопурин	Внутрипеченочный холестаза, гепатотоксичность
Доцетаксел	Повышение активности «печеночных трансаминаз», ЩФ, гипербилирубинемия
Тамоксифен	Повышение активности «печеночных трансаминаз»
<b>Сахароснижающие препараты</b>	
Гликлазид	Повышение активности «печеночных трансаминаз», ЩФ
Глибенкламид	Повышение активности «печеночных трансаминаз», внутрипеченочный холестаза
<b>Блокаторы гистаминовых рецепторов</b>	
Циметидин	Повышение активности «печеночных трансаминаз»
Дезлоратадин	Повышение активности «печеночных трансаминаз»,

	гипербилирубинемия
<b>Гиполипидемические средства</b>	
Фибраты	Повышение активности «печеночных трансаминаз» образование желчных камней
Статины	Повышение активности «печеночных трансаминаз»
<b>Иммуномодуляторы</b>	
Интерферон - бета	Гепатоцеллюлярный тип повреждения
Интерферон - альфа	Гепатоцеллюлярный, сходный с аутоиммунным гепатитом
Ингибиторы ФНО	Гепатоцеллюлярный. Может иметь черты аутоиммунного гепатита
Азатиоприн	Холестатический либо гепатоцеллюлярный тип, однако может проявляться и портальной гипертензией (веноокклюзионная болезнь печени, узловая регенеративная гиперплазия)
<b>Фитопрепараты и диетические добавки</b>	
Экстракт зеленого чая (катехин)	Гепатоцеллюлярный
Анаболические стероиды	Холестатический; часто являются компонентом повышающих силу и выносливость препаратов, принимающихся для улучшения спортивных результатов
Пирролизидиновые алкалоиды (содержатся в некоторых чаях)	Синдром синусоидальной обструкции/ веноокклюзионная болезнь печени
Флавококсиб	Смешанный гепатоцеллюлярный и холестатический
<b>Различные препараты</b>	
Метотрексат (для перорального приема)	Жировой гепатоз, фиброз
Аллопуринол	Гепатоцеллюлярный либо смешанный. Часто имеет иммуноаллергические черты. При проведении биопсии нередко выявляются гранулемы
Амиодарон (для перорального приема)	Гепатоцеллюлярный, смешанный либо холестатический. При биопсии обнаруживают макровезикулярный стеатоз и стеатогепатит
Андрогенсодержащие стероиды	Холестатический. Может проявляться печеночной пурпурой, узловой регенеративной гиперплазией либо гепатоцеллюлярной карциномой
Ингаляционные анестетики	Гепатоцеллюлярный. Может иметь иммуноаллергические черты± характеризоваться повышением температуры тела
Сульфасалазин	Смешанный, гепатоцеллюлярный либо холестатический. Часто имеет иммуноаллергические черты
Ингибиторы протонной помпы	Гепатоцеллюлярный тип повреждения; развивается крайне редко
Ретиноиды	Повышение активности аминотрансфераз, ЩФ,

Ацитретин Изотретиноин	редко – гепатит, желтуха
<b>Антиагреганты:</b> Ацетилсалициловая кислота (группа НПВС)	Редко - синдром Рейе, повышение активности «печеночных» трансаминаз
Препараты никотиновой кислоты	Повышение АСТ, АЛТ, ЛДГ. При длительном применении – жировая дистрофия печени
<b>Тиреотропные препараты:</b> Тиамазол Пропилтиоурацил	Холестатическая желтуха, гепатит Гепатоцеллюлярный некроз, транзиторный холестаза
<b>Препараты для заместительной гормональной терапии</b>	
Эстрогены Эстрадиол	Холелитиаз
Гестагены Прогестерон	Холестатический синдром
Комбинированные препараты: Эстроген и гестаген содержащие Эстроген и андроген содержащие	Холестатический синдром
<b>Противоэпилептические лекарственные средства</b>	
Фенитоин	Гепатоцеллюлярный, смешанный либо холестатический, часто имеет иммуноаллергические черты (например, повышение температуры тела, сыпь, эозинофилия) (синдром гиперчувствительности к противоэпилептическим лекарственным средствам)
Карбамазепин	Гепатоцеллюлярный, смешанный либо холестатический, часто имеет иммуноаллергические черты (синдром гиперчувствительности к противоэпилептическим лекарственным средствам)
Ламотриджин	Гепатоцеллюлярный, часто имеет иммуноаллергические черты (синдром гиперчувствительности к противоэпилептическим лекарственным средствам)
Вальпроевая кислота	Гипераммониемия, отклонение от нормы показателей функционального состояния печени(снижение содержания фибриногена, факторов свертывания крови, увеличение концентрации билирубина и повышением активности «печеночных» трансаминаз в крови), печеночная недостаточность, в исключительных случаях – со смертельным исходом
<b>Нестероидные противовоспалительные средства</b>	
Парацетамол	Повышение активности печеночных ферментов, развитие печеночной недостаточности, гепатитов, некроза печени. Появляется гепатотоксичность при передозировке препарата (прием более 10 г одномоментно), риск возникает на фоне прием алкоголя

Ибупрофен	Повышение активности печеночных ферментов, развитие печеночной недостаточности, гепатитов
Кетопрофен	Повышение активности «печеночных» ферментов, билирубина
Кеторолак	Холестатический синдром, гепатит
Целекоксиб	Повышение активности «печеночных» ферментов
Нимесулид	Часто - повышение активности «печеночных» ферментов, редко - гепатит, холестатический синдром, желтуха
<b>Антигипертензивные средства</b>	
Атенолол, метопролол	Внутрипеченочный холестаза, гепатит
Эналаприл	Печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный и холестатический гепатит, холестатический синдром
Метилдопа	Гепатит, некротический гепатит, холестаза, желтуха
Дилтиазем	Повышение активности АСТ, АЛТ, ЛДГ.
Верапамил	Транзиторное повышение трансаминаз и ЩФ

На долю антибиотиков и противосудорожных препаратов приходится более 60% всех ЛПП [3]. Среди нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) лидируют диклофенак и нимесулид, в группе антибиотиков – амоксициллин клавуланат [4].

Отдельно необходимо учитывать и факторы, которые могут вызывать предрасположенность к развитию идиосинкразического ЛПП (табл.3).

**Таблица 3. Факторы, предрасполагающие к идиосинкразическому ЛПП [3].**

Факторы, связанные с организмом пациента	Внешние факторы	Факторы, связанные с применением препарата
1	2	3
Возраст	Курение	Суточная дозировка
Пол	Употребление алкоголя	Особенности обмена веществ
Беременность	Инфекционные и воспалительные заболевания	Классовые эффекты и перекрестная сенсibilизация
Истощение		Лекарственные взаимодействия и полипрагмазия
Ожирение		
Сахарный диабет		
Сопутствующие патологии, включая заболевания печени		
Показания к лечению лекарственными препаратами		



**Патогенез.** В связи с разнообразием механизмов биотрансформации ЛС патогенез развития ЛПП различен. Известны прямые гепатотоксические эффекты, обусловленные нарушением реакций окисления и гидроксилирования с образованием активных промежуточных метаболитов. Этот процесс происходит в результате самых различных изменений ферментов семейства цитохромов P450 (CYP). В том числе имеется достаточно данных о генетической природе дефектов в их работе. В настоящее время индексируется более 1000 изоформ P450; их номенклатура представлена на сайте <http://www.seralleles.ki.se> [5]. Возможно нарушение конъюгации метаболитов с глутатионом, сульфатом и глюкуронидом. В итоге блокируется образование нетоксичных гидрофильных соединений и выведение их в кровь и желчь. На каждом из указанных этапов биотрансформации ЛС возможно подключение субклеточных механизмов воспаления с активацией каспаз, фрагментацией ДНК, повреждением внутренних структур митохондрий и лизосом. В последнем случае развиваются лекарственно-индуцированные липидозы и стеатозы.

Этапы образования токсических метаболитов и биотрансформации ЛС в гепатоците включают:

1. прямое токсическое действие;
  2. повреждение мембраны клетки за счет нарушения сборки актинофибрилл с последующим ее лизисом;
  3. нарушение функции транспортеров солей желчных кислот, в частности белка мультилекарственной резистентности, с последующим нарушением экскреции метаболитов ЛС с желчью;
  4. активацию иммунной системы с иницированием иммуновоспалительных реакций.
- Итогом этих нарушений биотрансформации выступает апоптоз клетки [6, 7, 8, 9]. Немаловажную роль в развитии ЛПП играет блокада ферментов дыхательной цепи, приводящая к снижению продукции АТФ, изменению метаболизма жирных кислот и иницированию различных вариантов стеатоза.

### 1.3. Эпидемиология

Истинная распространенность лекарственных поражений печени остается и, по-видимому, останется неизвестной, однако можно констатировать, что в клинической практике данный диагноз формулируется неоправданно редко. Это обусловлено несколькими факторами, среди которых наиболее важное значение имеют: нежелание пациента сообщать о приеме некоторых препаратов (антидепрессантов, нейролептиков, средств для повышения потенции и др.); нежелание врачей документировать ятрогенные заболевания; неверная трактовка весьма разнообразной симптоматики [10].

Однако при этом известно, что частота лекарственных поражений печени составляет 1 случай на 10 000–100 000 населения. В структуре больных, госпитализируемых в отделения гепатологии в различных странах мира, от 2 до 5 % составляют пациенты с лекарственной желтухой, 10 % — с лекарственным гепатитом [2].

Поражения печени, возникающие вследствие применения лекарственных средств, остаются актуальной проблемой медицины и являются основной причиной острой печеночной недостаточности (ОПен) в США и Западной Европе [11]. Во всем мире отмечается рост ЛПП вследствие приема растительных средств и пищевых биологически активных добавок (БАД). Ежегодно в США выполняется около 2 тыс. трансплантаций печени из-за развития ЛПП. Частота ЛПП составляет 1–19 случаев на 100 000 населения в год, по другим данным – 3–6% от всех случаев применения ЛС [3,12].

Анализ базы данных ВОЗ, регистрирующей побочные реакции лекарственных средств (ЛС) с 1968 г. (<http://www.who-umc.org>), позволил выявить существенный рост количества ЛПП, начиная с 1990-х годов [1,13]. Среди них наиболее частыми причинами летальных исходов у пациентов с ЛПП были прием ацетаминофена (парацетамол), средств, применяемых в лечении ВИЧ-инфекции, троглитазона, антиконвульсантов (вальпроат), анальгетиков, антибиотиков и противоопухолевых средств.

Эти данные согласуются с результатами исследований, проведенных в странах Европы. Так, например, в Испании за последнее десятилетие наиболее частые причины зарегистрированных случаев ЛПП ( $n = 461$ ) были связаны с приемом амоксициллина/клавуланата, бентазепамы, аторвастатина и каптоприла. Согласно другим исследованиям ЛПП возникали в результате применения ацетаминофена, антиретровирусной терапии, антибиотиков, гиполипидемических средств и антиконвульсантов.

Особого внимания заслуживает существенный за последнее десятилетие рост, преимущественно в странах Азии, количества случаев ЛПП в результате приема средств для похудения и препаратов нетрадиционной медицины.

Помимо базы данных ВОЗ, регистрация случаев ЛПП проводится во многих странах мира. Так, в США с 2003 г. учет токсичности ЛС осуществляет FDA (Food and Drug Administration), случаи ЛПП регистрируются в специально созданной базе данных (Drug Induced Liver Injury Network).

Аналогичная база данных существует в Испании и других странах Европы. В России за последние годы также проводится регистрация случаев ЛПП, главным образом врачами, клиническими фармакологами на сайте [www.regmed.ru](http://www.regmed.ru) [2].

В 2012 году в США впервые был создан веб-сайт LiverTox (<http://www.livertox.nih.gov>) (2012) [4], а в 2014 году Американский колледж гастроэнтерологии (ACG) опубликовал первое клиническое руководство, нацеленное на диагностику и ведение больных с ЛПП [3]. Сегодня на сайте LiverTox существует информация о более 700 препаратов с гепатотоксическими реакциями. При чем наиболее частой причиной развития ЛПП в Америке является применение таких препаратов, как антибактериальные лекарственные средства, ФП и диетические добавки.

В 2014 году в Китае был также создан веб-сайт HeparTox (<http://www.hepatox.org>), где представлено уже более 400 видов обычных лекарств, способных приводить к ЛПП [15]. Важно заметить, что это относится и к традиционным китайским лекарствам: китайским лекарственным травам и нелетучим веществам, их готовым срезам или подготовленным соединениям, состоящим из нескольких трав и / или не травяных компонентов, произведенных по теорий традиционной китайской медицины) [1,15].

В Российской Федерации (РФ) острые медикаментозные поражения печени регистрируются у 2,7% госпитализированных больных. Как правило, они связаны с применением противотуберкулезных, антибактериальных препаратов, анальгетиков, гормональных, цитостатических, гипотензивных и антиаритмических средств [16]. Опубликованные основательные обзоры российских авторов также доказывают необходимость изучения практическим врачом этой сложной патологии.

Особого внимания заслуживают случаи ЛПП, ассоциированные с приемом различных биологически активных добавок (БАДов) и средств народной медицины. Их гепатотоксичность обычно недооценивается как пациентами, так и врачами. Между тем частота употребления этих средств населением достаточно высока. Только в США до 50—70% жителей страны принимают добавки для поддержания здоровья, моделирования фигуры или лечения различных заболеваний. Известна гепатотоксичность растений, используемых в китайской и аюрведической медицине,— чистотела, цимицифуги, дубровника, блоховника, составляющих Гербалайфа и многих других. Важное значение имеет взаимодействие между различными фитоконпонентами [17].

Истинная распространенность и заболеваемость ЛПП, ассоциированных с приемом БАДов, неизвестны. Испанские ученые считают, что до 2% токсического поражения

печени у взрослых и до 5% у детей обусловлены применением лекарственных трав и БАДов. В американском исследовании DILIN отмечено увеличение доли случаев ЛПП, связанных с БАДами, в период с 2004- го по 2012 г. Они были причиной 16% всех случаев ЛПП, 1/3 из них была представлена средствами для бодибилдинга, а 1/4 — добавками для снижения веса [17].

Во многих странах Азии и Африки население для лечения в основном использует методы нетрадиционной медицины. Поэтому неудивительно, что, например, в Сингапуре РС являются причиной до 71% ЛПП.

Важно помнить о потенциальной гепатотоксичности этих средств, так как даже в развитых странах разработка БАДов не контролируется так же строго, как процесс поступления на рынок фармацевтических препаратов. В частности, для их регистрации не нужны доклинические и клинические испытания безопасности токсикологии, клинические испытания безопасности и эффективности [18,18].9

#### 1.4. Кодирование по МКБ 10

K71 – токсическое поражение печени.

Включены:

- лекарственная идиосинкразическая (непредсказуемая) болезнь печени;
- токсическая (предсказуемая) болезнь печени.

При необходимости идентифицировать токсическое вещество используют дополнительный код внешних причин (класс XX).

Исключены:

- алкогольная болезнь печени (K70.-)
- синдром Бадда-Киари (I82.0)

K71.0 Токсическое поражение печени с холестазом. Холестаз с поражением гепатоцитов. "Чистый" холестаз.

K71.1 Токсическое поражение печени с печеночным некрозом. Печеночная недостаточность (острая) (хроническая), обусловленная лекарственными средствами.

K71.2 Токсическое поражение печени, протекающее по типу острого гепатита.

K71.3 Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического персистирующего гепатита.

K71.4.4 Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического лобулярного гепатита.

K71.55 Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического активного гепатита. Токсическое поражение печени, протекающее по типу люпоидного гепатита.

K71.6 Токсическое поражение печени с картиной гепатита, не классифицированное в других рубриках.

K71.7 Токсическое поражение печени с фиброзом и циррозом печени.

K71.8 Токсические поражение печени с картиной других нарушений печени. Токсические поражение печени с: очаговой узелковой гиперплазией, печеночными гранулемами, пелиозом печени, веноокклюзионной болезнью печени.

K71.9 Токсическое поражение печени неуточненное.

#### 1.5. Классификация

Кроме статистической классификации МКБ, существует *патогенетическая* классификация лекарственных поражений печени, которая предусматривает 2 варианта повреждения органа [2]:

- 1) прямое повреждающее действие (тип А);

2) непрямо повреждающее (идиосинкразическое) действие (тип В)

### 1. Основные характеристики прямого повреждающего действия (тип А)

Дозозависимый эффект – при достижении определенной дозы, препараты оказывают непосредственное повреждающее действие на печень.

- Эффект воспроизводим и предсказуем.
- Латентный период: короткий
- Механизм: непосредственное повреждение клеточных структур.
- Гистологические изменения: некроз гепатоцитов и/или жировая дистрофия печени

### 2. Основные характеристики непрямого повреждающего действия (тип В)

- Эффект не зависит от дозы.
- Эффект идиосинкразический – индивидуален, невоспроизводим и непредсказуем, зависит от генетических особенностей пациента.
- Латентный период: разный – от нескольких дней до нескольких месяцев.
- Механизм: образование гепатотоксических метаболитов в реакциях I или II фазы или индивидуальная гиперчувствительность – идиосинкразия

**Типы поражения печени (клинико-лабораторные варианты ЛПП) [2].**

#### 1. Гепатоцеллюлярный

Характеризуется повышением активности АЛТ более чем в 2 раза в сравнении с верхней границей нормы (N) или соотношением АЛТ/ЩФ  $\geq 5$ . Данную форму ЛПП отличает более тяжелая степень поражения печени по сравнению с холестатической и смешанной формами. Сочетание гепатоцеллюлярного типа ЛПП с гипербилирубинемией обуславливает тяжелое повреждение печени и высокую смертность (0,7–1,3 случая на 100 тыс. пациентов). Типично острое течение.

#### 2. Холестатический

Типично повышение активности ЩФ  $> 2N$  или соотношение АЛТ/ЩФ  $\leq 2$ . Как правило, хроническое течение.

#### 3. Смешанный

Свойственно повышение активности АЛТ  $> 2N$  и соотношение  $2 < \text{АЛТ/ЩФ} < 5$ . Характерно хроническое течение.

**Морфологические виды ЛПП** (стеатоз, гепатит, фиброз, цирроз, сосудистые, опухолевые и комбинированные поражения.)

**По степени тяжести ЛПП (исследование DILIN)** различают [20,21] (табл.4).

**Таблица 4. Степени тяжести ЛПП**

категория	степень	определение
1	легкая	Повышение активности АЛТ и/или ЩФ, при этом уровень общего билирубина $< 42$ мкмоль/л и МНО $< 1,5$
2	умеренная	Повышение активности АЛТ и/или ЩФ, при этом уровень общего билирубина $> 42$ мкмоль/л и МНО $> 1,5$
3	умеренно тяжелая	Повышение активности АЛТ, ЩФ, уровня общего билирубина или МНО, госпитализация в связи с ЛПП (продление существовавшей госпитализации из-за ЛПП)
4	тяжелая	Повышение активности АЛТ и/или ЩФ, уровень общего билирубина $> 42$ мкмоль/л и есть одно из следующего: - печеночная недостаточность (МНО $> 1,5$ , асцит или энцефалопатия); - отказ другого органа вследствие ЛПП (почек или легких)
5	фатальная или	Смерть или трансплантация печени

## 1.6. Клиническая картина

Диапазон клинических проявлений ЛПП разнообразен: от небольшого повышения уровня аминотрансфераз, не сопровождающегося клинической симптоматикой, до молниеносных гепатитов и развития циррозов. Изменения показателей ферментов могут свидетельствовать о гепатоцеллюлярном повреждении печени при повышении уровня аминотрансфераз в качестве преобладающего симптома или о холестатическом повреждении при повышении уровня ЩФ с гипербилирубинемией или без нее.

ЛПП могут напоминать почти все существующие заболевания печени: острый гепатит, стеатогепатит, острую печеночную недостаточность, сосудистые реакции, холестатическое поражение и др. Лекарственные гепатиты, сопровождающиеся желтухой, могут протекать по цитолитическому, холестатическому или смешанному варианту. В ряде случаев развивается псевдохирургическая симптоматика (боли в животе, лихорадка, желтуха, увеличенный желчный пузырь). К ЛП, способным вызвать острую псевдохирургическую симптоматику, относятся цитостатики, антидепрессанты, антиаритмические препараты. Фактором, способствующим переходу гепатита в хроническое состояние, является длительный прием ЛП [18].

## II. Диагностика

- В настоящее время клинический диагноз ЛПП остается диагнозом исключения и может быть установлен после всестороннего анализа «лекарственного» анамнеза у пациента, клинических признаков поражения печени, динамической оценки изменений в биохимических тестах печеночных синдромов, после оценки истинной или идиосинкразической гепатотоксичности данного препарата, если это возможно, а также при исключении других причин поражения печени. При необходимости может быть проведено гистологическое исследование печеночной ткани [1,3].

### Уровень убедительности рекомендаций В. (Уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии:** *Диагностика ЛПП традиционно включает: оценку интервала между началом приема ЛС и развитием поражения печени, клинические признаки, длительность и течение периода восстановления, оценку конкретных факторов риска ЛП, исключение других причин поражения печени, учет предшествующих данных о гепатотоксичности ЛС (табл.5). Неинвазивные методы оценки фиброза (лабораторные расчетные методики, эластография) могут быть использованы при хронических ЛПП. Однако их данные следует трактовать как ориентировочные, поскольку эти методы не адаптированы для применения при ЛПП.* [3,9].

**Таблица 5. Рекомендованный минимальный перечень диагностических критериев при подозрении на ЛПП [3].**

Критерий	Комментарии
1	2
Пол	Особенно актуален при наличии других заболеваний (например, ПБЦ)
Возраст	Особенно актуален при сопутствующих состояниях (таких как ВГЕ)
Раса / этническая принадлежность	Особенно актуальны при наличии других заболеваний (например, саркоидоза, желчнокаменной болезни на фоне серповидноклеточной анемии и пр.)

Сопутствующие заболевания	На развитие ЛПП могут оказывать влияние такие состояния, как сепсис, сердечная недостаточность, эпизоды артериальной гипотензии, недавно перенесенная общая анестезия, парентеральное питание и онкологические заболевания
Проведение пробы с повторным назначением препарата	Указать длительность пробы с повторным назначением препарата, если таковая проводилась
Наличие реакций на другие лекарственные средства в анамнезе	Может существовать определенная перекрестная сенсibilизация (например, с противоэпилептическими препаратами)
Наличие другой патологии печени в анамнезе	Хронический вирусный гепатит, НАЖБП, гемохроматоз, алкогольная болезнь печени, ПСХ, ПБЦ, рак печени
Употребление алкоголя в анамнезе	Сравнение анамнеза и данных на момент осмотра; оценка суточного употребления алкоголя в граммах; определение частоты употребления алкоголя: эпизодическое, запойное либо регулярное (ежедневное либо еженедельное)
Продолжительность применения лекарственного средства либо ФДД («латентного периода»)	Даты назначения и отмены либо суммарное количество дней, недель либо месяцев приема
Признаки и симптомы	Наличие либо отсутствие, время развития, вид (утомляемость, слабость, боль в животе, тошнота, темный цвет мочи, иктеричность кожных покровов, желтуха, зуд кожных покровов, повышение температуры тела, кожные высыпания, увеличение размеров печени и пр.)
Прием лекарственных средств и ФДД	Полный перечень препаратов либо ФДД; при этом особое внимание следует уделить средствам, прием которых был начат в течение последних 6 месяцев
Результаты лабораторных обследований	Дата первого выявления патологических результатов биохимического исследования состояния печени; данные биохимического исследования печени и уровень эозинофилов в общем анализе крови при первичном обследовании
Серологическое обследование на вирусные гепатиты	IgM к ВГА, HBsAg, IgM к HBc, антитела к ВГС, РНК ВГС
Серологическое обследование на аутоиммунный гепатит	pANCA, антитела к гладкой мускулатуре, уровень IgG

Визуализирующие исследования	УЗИ ± доплеровское исследование, КТ либо МРТ ± МРХПГ
Гистологическое исследование при доступности	Указать время проведения биопсии по отношению к повышению уровня ферментов печени и развитию заболевания
Данные о периоде вымывания (проба с отменой препарата)	Результаты биохимического исследования состояния печени при последующем наблюдении
Клинический исход	Разрешение процесса, проведение трансплантации печени, смерть, а также дата каждого из исходов

- Шкала RUCAM рекомендуется для использования в качестве полуколичественной системы оценки для оценки возможной ЛПП данного препарата [1,3,9].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В. (Уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарии:** при оценке возможной ЛПП по шкале RUCAM (см. Приложение) величина баллов  $\geq 9$  указывает на то, что корреляция между подозреваемым лекарством (препаратами) и ЛПП «весьма вероятна», 6-8 баллов - связь «вероятна», 3-5 баллов - «возможна», 1-2 балла - связь «маловероятна», а точка  $\leq 0$  означает «исключение» возможности ЛПП при приеме данного ЛП

- Полная диагностика ЛПП должна включать название участвующего препарата, клинический тип ЛПП, острый или хронический вид ЛПП, показатель RUCAM и степень тяжести ЛПП [1,3,9].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В. (Уровень достоверности доказательств 1)**

- Диагностический алгоритм при ЛПП можно использовать и при подозрении на связанную с ФДД гепатотоксичность. Это означает, что другие причины повреждения печени должны быть исключены посредством тщательного сбора анамнеза, соответствующего лабораторного обследования и визуализирующих исследований гепатобилиарной системы. При исключении других причин на фоне недавнего приема ФДД может быть достоверно установлен диагноз связанной с ФДД гепатотоксичности [1,3,9].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С. (Уровень достоверности доказательств 1)**

- У лиц с подозрением на гепатоцеллюлярное либо смешанное ЛПП: а) следует исключить острые вирусные гепатиты (А, В и С) и аутоиммунный гепатит при помощи стандартных серологических исследований и исследования на РНК ВГ [1,3,9].

#### **Уровень убедительности рекомендаций D. (Уровень достоверности доказательств 1)**

- Обследование на IgM к ВГЕ не может быть рекомендовано в связи с неоднозначностью и отсутствием унификации технических параметров существующих в настоящее время коммерческих тестов. Тем не менее следует рассмотреть возможность обследования в случае повышенной клинической настороженности (например, при недавних поездках в эндемичные регионы) [1,3,9].

**Уровень убедительности рекомендаций D. (Уровень достоверности доказательств 2)**

- Необходимо обследование на острую инфекцию, вызванную ЦМВ, ВЭБ либо ВПГ, при исключении классического вирусного гепатита либо при наличии клинических признаков, характерных для указанных заболеваний, например атипичного лимфоцитоза, лимфаденопатии [1,3,9].

**Уровень убедительности рекомендаций D. (Уровень достоверности доказательств 1)**

- В соответствующих клинических случаях следует рассмотреть возможность наличия болезни Вильсона-Коновалова и синдрома Бадда-Киари [1,3,9].

**Уровень убедительности рекомендаций C. (Уровень достоверности доказательств 1)**

- У лиц с подозрением на холестатическое ЛПП: а) во всех случаях следует проводить визуализирующие исследования (УЗИ либо КТ, либо МРТ) органов брюшной полости с целью исключения патологии билиарного тракта и инфильтративных процессов [1,3,9].

**Уровень убедительности рекомендаций C. (Уровень достоверности доказательств 1)**

- Выполнение серологических исследований на ПБЦ следует ограничить пациентами с отсутствием явных признаков патологии билиарного тракта по результатам визуализирующих исследований органов брюшной полости [3].

**Уровень убедительности рекомендаций C. (Уровень достоверности доказательств 1)**

- Проведение эндоскопической ретроградной холангиографии следует ограничить случаями, когда рутинные визуализирующие исследования не позволяют исключить наличие конкрементов в общем желчном протоке, ПСХ либо панкреатобилиарные злокачественные процессы [1,3,9].

**Уровень убедительности рекомендаций D. (Уровень достоверности доказательств 1)**

- Часто бывает трудно отличить аутоиммунный гепатит (АИГ) и АИГ-подобное ЛПП. Необходимо тщательно собирать «лекарственный» анамнез у пациента, анализировать аутоиммунные индексы, наблюдать в динамике клинико-лабораторные сдвиги при отмене препарата и реакции на введение стероидов (если показано) и, при необходимости, выполнять гистологическое исследование печени для дальнейшей дифференциальной диагностики [1,3,9].

**Уровень убедительности рекомендаций C. (Уровень достоверности доказательств 1)**

**Когда следует рассмотреть проведение биопсии печени?**

- выполнение биопсии печени следует рассмотреть в тех случаях, когда сопутствующей причиной остается аутоиммунный гепатит и предполагается проведение иммуносупрессивной терапии [1,3].

**Уровень убедительности рекомендаций C. (Уровень достоверности доказательств 1)**

- Биопсия печени может рассматриваться: при продолжающемся повышении уровня ферментов печени либо наличии признаков ухудшения функции печени, несмотря на отмену подозреваемого лекарственного средства [1,3].

**Уровень убедительности рекомендаций C. (Уровень достоверности доказательств 1)**

- Биопсия печени может рассматриваться: если максимальный уровень АЛАТ не снизился на более чем 50 % через 30–60 дней после развития патологии при гепатоцеллюлярном ЛПП либо если максимальный уровень ЩФ не уменьшился более чем на 50 % через 180 дней после развития патологии при



холестатическом ЛПП, несмотря на отмену подозреваемого лекарственного препарата [1,3].

**Уровень убедительности рекомендаций D. (Уровень достоверности доказательств 2)**

- Биопсия печени может рассматриваться: в тех случаях ЛПП, когда предполагается продолжение приема подозреваемого лекарственного средства либо его повторное назначение [1,3].

**Уровень убедительности рекомендаций D. (Уровень достоверности доказательств 1)**

- Биопсия печени может рассматриваться: при сохранении патологического уровня ферментов печени спустя 180 дней — для обследования на наличие хронических заболеваний печени и хронического ЛПП [1,3].

**Уровень убедительности рекомендаций D. (Уровень достоверности доказательств 2)**

- Постановка диагноза ЛПП у пациентов с хронической патологией печени требует высокой клинической настороженности и исключения других, более часто встречающихся причин острого поражения печени, включая обострение фоновой патологии печени [3].

**Уровень убедительности рекомендаций C. (Уровень достоверности доказательств 1)**

- Для пациентов с существующим хроническим заболеванием печени или множественными причинами поражения печени, более тщательно нужно подходить к выбору препарата с потенциальной гепатотоксичностью. Важно уметь различать обострение (декомпенсацию) основного заболевания (заболеваний) печени от ЛПП, что важно для дальнейшего правильного лечения [1,3].

**Уровень убедительности рекомендаций B. (Уровень достоверности доказательств 1)**

- Следует предупреждать пациентов сообщать своим лечащим врачам о приеме ФДД, также следует предоставлять пациентам информацию о том, что пищевые добавки не проходят столь тщательные проверки на безопасность и эффективность, как рецептурные лекарственные средства [1,3].

**Уровень убедительности рекомендаций C. (Уровень достоверности доказательств 1)**

### **III. Лечение**

- Первым общим принципом лечения ЛПП является быстрое прекращение подозреваемых гепатотоксических препаратов. При выраженном ЛПП гепатотоксическое лекарственное средство следует немедленно прекратить или дозировку следует уменьшить, если прекращение лечения нежелательно, а ЛПП является легким [1,3,9].

**Уровень убедительности рекомендаций A. (Уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарии:** ведение пациентов с легкой и умеренной степенью тяжести ЛПП возможно в амбулаторных условиях. Госпитализация показана пациентам с тяжелым ЛПП, с признаками печеночно-клеточной недостаточности и выраженной клинической симптоматикой (рвота, обезвоживание, кровотечение, признаки печеночной энцефалопатии) и признаками плохого прогноза (см. Закон Хая). Обо всех случаях тяжелого ЛПП необходимо сообщать в центр трансплантации печени,

поскольку своевременное оперативное лечение спасает около 40% пациентов с ЛПП [9]. В настоящее время изучается применение стволовых клеток у данной категории пациентов [9].

- При подозрении на ЛПП, особенно при быстром повышении уровня ферментов печени либо наличии признаков нарушения функции печени, следует незамедлительно отменить подозреваемое (-ые) лекарственное (-ые) средство (-а) [1,3].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С. (Уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарии:** по мнению S. Chituri и соавт., поводом для отмены «причинного» препарата служит любое повышение активности АЛТ в сочетании с изменением одного из функциональных печеночных тестов: билирубина, альбумина или протромбинового времени — международного нормализованного отношения (ПВ-МНО).

- Крайне не рекомендуется повторно назначать препарат, вероятно вызвавший гепатотоксическое повреждение, особенно в тех случаях, когда первичное повреждение печени было связано со значительным повышением уровня aminotransferases (например, > 5 ВГН, закон Хая, либо развитие желтухи). Исключением из данной рекомендации могут быть угрожающие жизни состояния при невозможности проведения альтернативного лечения [1,3].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С. (Уровень достоверности доказательств 1)**

- Пациентам с подозрением на развитие связанной с ФДД гепатотоксичности следует отменить все ФДД, обладающие подобным действием, и в дальнейшем наблюдать за восстановлением у них функции печени [1,3].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С. (Уровень достоверности доказательств 1)**

- Во избежание риска обострения или рецидива основных заболеваний на фоне приема потенциально гепатотоксичного препарата отмена или не использование его является разумным. Но если препарат жизненно необходим для применения, при развитии следующих признаков он должен быть отменен: (1) АЛТ или АСТ сыворотки > 8 ВГН; (2) АЛТ или АСТ > 5 ВГН, который длится 2 недели; (3) АЛТ или АСТ > 3 ВГН, билирубин > 2 ВГН или МНО > 1,5; (4) АЛТ или АСТ > 3 ULN, что также сопровождается постепенно прогрессирующей слабостью, усталостью, симптомами желудочно-кишечной диспепсии и / или повышенным процентом эозинофилов (> 5%) [1,3].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В. (Уровень достоверности доказательств 1)**

- Назначение пациентам с хронической болезнью печени лекарственных средств, обладающих гепатотоксическим действием, должно основываться на оценке риска и пользы рассматриваемого вида лечения в каждом конкретном случае [1,3].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С. (Уровень достоверности доказательств 1)**

### **Медикаментозная терапия**

#### **N- ацетилцистеин (NAC)**

- Для ранних проявлений острого и подострого ЛПП у взрослых пациентов рекомендуется начать лечение N- ацетилцистеином (NAC) как можно

раньше. Согласно тяжести ЛПП, NAC можно назначать при 50-150 мг / кг / день в течение как минимум 3 дней [1,3].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А. (Уровень достоверности доказательств 1)**

- В настоящее время NAC не рекомендуется для лечения вызванных лекарственными средствами острого и подострого ЛПП у детей [1,3].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В. (Уровень достоверности доказательств 2)**

- Не существует утвержденного лечения идиосинкразического ЛПП с ОПН либо без таковой: тем не менее у взрослых пациентов на ранней стадии ОПН может рассматриваться применение NAC, учитывая хороший профиль безопасности данного лекарственного средства и наличие некоторых данных о его эффективности у пациентов на ранних стадиях комы [1,3].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С. (Уровень достоверности доказательств 2)**

**Комментарии:** *значимой представляется информация из отдельных сообщений об эффективности N-ацетилцистеина при тяжелом лекарственном поражении печени, вызванном приемом вальпроевой кислоты и сульфасалазина [2]. L-карнитин рекомендуют вводить при развитии гепатотоксических реакций при приеме вальпроевой кислоты. Разные авторы рекомендуют вводить препарат в кратчайшие сроки после отравления в следующем режиме: 100 мг/кг внутривенно однократно, затем 50 мг/кг внутривенно каждые 4 ч до улучшения состояния [2].*

- Не рекомендуется назначать NAC детям с тяжелым ЛПП, приводящим к развитию ОПН [1,3].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С. (Уровень достоверности доказательств 1)**

- На сегодняшний день FDA одобрено применение NAC только для лечения ЛПП, вызванных парацетамолом [1,3].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А. (Уровень достоверности доказательств 2)**

### **Бициклол**

Действующее вещество (4,40-dimethoxy-5,6,50,60-dimethylene-dioxy-2,20- dicarboxylatebiphenyl) препарата Бициклол по химической структуре является лигнаном. Протективный эффект бициклола доказан в экспериментальных моделях повреждения печени четыреххлористым углеродом, ацетаминофеном, D-галактозамином и конкавалином А. При этом рассмотрены различные дозы препарата, возможная длительность курсового лечения и доказана его безопасность. Согласно проведенным исследованиям, с учетом высокого профиля безопасности Бициклол может назначаться для профилактики и лечения ЛПП в дозе 25 мг 3 раза в сутки в течение 4-х недель и более, в зависимости от конкретного клинического случая на усмотрение врача. В мультицентровом, рандомизированном, контролируемом исследовании, проведенном в трех медицинских центрах Китая, была продемонстрирована эффективность и безопасность применения бициклола при ЛПП, индуцированных приемом статинов (режим терапии: 25 мг 3 раза в сутки в течение четырех недель). Подтверждена эффективность применения Бициклола в онкологической практике для профилактики побочных действий ПХТ (рекомендуемый режим терапии: 25 мг 3 раза в сутки в течение курса ПХТ). Режим терапии препаратом при ЛПП, вызванных противотуберкулезными препаратами 25 мг 3 раза в сутки. Рекомендуемый режим применения на фоне

иммуносупрессии у реципиентов солидных органов 25 мг 3 раза в сутки в течение 12 недель сразу после оперативного вмешательства [9].

### **Л-карнитин**

При вальпроат-индуцированном ЛПП используется L-карнитин. В исследовании 92 пациентов с тяжелой формой ЛПП, обусловленного вальпроатом, показано, что почти половина больных, получавших L-карнитин, выжили в сравнении с пациентами, получавшими исключительно поддерживающую интенсивную терапию (их выживаемость составила 10%). Кроме того, было продемонстрировано преимущество парентерального введения L-карнитина перед пероральным [9].

### **Холестирамин**

При развитии ЛПП на прием лефлуномида показано назначение холестирамина в среднем в течение 11 дней по 8 г х 3 раза в день (лефлуномид имеет длительный период полувыведения за счет энтерогепатической циркуляции) [[https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_2819.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2819.htm)] [9].

### **Глюкокортикоиды**

- Следует осторожно рассматривать лечение ЛПП глюкокортикоидами. То есть потенциальная польза и возможные риски глюкокортикоидов должны быть тщательно взвешены. Глюкокортикоиды являются рациональными для терапии иммунологически опосредованных ЛПП и АИГ-подобных ЛПП с аутоиммунными поражениями и обычно приводят к хорошему ответу с редким рецидивом поражения печени после отмены глюкокортикоидов [1,3].

### **Уровень убедительности рекомендаций В. (Уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарии:** краткосрочное назначение преднизолона в дозе 10–80 мг в сутки обладает эффективностью у пациентов с лекарственным поражением печени, имеющих проявления гиперчувствительности (сыпь, лихорадка, эозинофилия). В остальных случаях назначение кортикостероидов признано неоправданным. Одна из причин заключается в отсутствии крупных клинических исследований, сфокусированных на оценке эффективности глюкокортикоидов исключительно у больных с ЛПП, и вторая — недоказанная эффективность данной группы препаратов у участников исследований [3].

- Изоглицирризинат магния может использоваться для лечения острого гепатоцеллюлярного или смешанного ЛПП со значительно повышенным АЛТ [1,3].

### **Уровень убедительности рекомендаций А. (Уровень достоверности доказательств 1)**

- Пациентов с легкой и умеренной гепатоцеллюлярной и смешанной ЛПП при выраженном цитолизе, можно лечить бициклом и глицирризиновой кислотой (диаммониевые глицирризинатные капсулы с энтеросолюбильным покрытием или составным глицирризином), а пациентов с минимальным цитолизом можно лечить силимарином. Пациентам с холестатическим ЛПП показаны урсодезоксихолевая кислота (UDCA) или S-аденозилметионин (SAMe), хотя неопровержимые доказательства преимуществ этих препаратов отсутствуют [1,3].

### **Уровень убедительности рекомендаций В. (Уровень достоверности доказательств 2)**

**Комментарии:** Н. Takikawa, опубликовавший в Японии результаты анализа 1676 случаев лекарственных поражений печени в период с 1997 по 2006 г., указал, что при

*гепатоцеллюлярном типе ЛПП лечение проводится глицерризином либо препаратами УДХК, при холестатическом варианте — препаратами УДХК, преднизолоном и/или фенобарбиталом [2].*

**Глицерризин.** Влияние глицерризина на течение ЛПП, хоть и представляет собой большой практический интерес, изучено недостаточно. Большинство работ, посвященных данному аспекту использования экстракта солодки и глицерризина, характеризуются низким качественным уровнем. Например, при изучении вопроса терапии поражений печени противотуберкулезными средствами, которые хорошо известны своей гепатотоксичностью, Liu Q. с соавторами обнаружил всего 4 статьи, посвященные использованию глицерризина при этой патологии, ни одна из которых не отвечала современным требованиям доказательной медицины, что сделало невозможным вывод о его эффективности [33].

**Силимарин.** Мета-анализ 14 рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований, два из которых включали пациентов с ЛПП, показал, что применение **силимарина** при хронических заболеваниях печени не приводит к значимому снижению активности трансаминаз, поэтому данный препарат не рекомендуется в лечении лекарственной гепатотоксичности [2]. Особого внимания заслуживает рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование силимарина у детей с острым лимфобластным лейкозом. В этой работе, которая продолжается и в настоящее время, силимарин назначался как средство, способное предотвратить или уменьшить лекарственные поражения печени, связанные с приемом цитостатиков, а именно винкристина, преднизолона, метотрексата, меркаптопурина, тиогуанина, которые назначались согласно принятым в настоящее время протоколам лечения этого заболевания. Несмотря на относительно малое количество пациентов, включенных в исследование на момент публикации первых результатов (24 — опытная группа, 26 — плацебо), Ladas E. с соавторами обнаружили статистически значимое уменьшение уровня АСТ и тенденцию к снижению АЛТ у пациентов группы силимарина на 56 день лечения.

**S-аденозилметионин.** Препараты адеметионина зарегистрированы с показанием «внутрипеченочный холестаз» на основании нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ, а также открытых исследований с референс-контролем и ряда рандомизированных исследований, демонстрирующих эффекты адеметионина и при цитолитическом синдроме (В) [22]. Адеметионин может быть использован у пациентов с ЛПП химиотерапевтическими средствами при наличии цитолитического синдрома (С) [22]. Имеются экспериментальные исследования, свидетельствующие об эффективности **S-аденозилметионина** у лабораторных мышей с гепатотоксическим поражением печени в результате введения парацетамола [2]. В российском многоцентровом проспективном наблюдательном исследовании 105 пациентов с псориазом, получавших иммуносупрессивную терапию (метотрексат, циклоспорин, глюкокортикостероиды), показана эффективность адеметионина при ЛПП, протекавшем с холестазом. В качестве инициации гепатопротективной терапии пациенты получали исследуемый препарат парентерально в дозе 400–800 мг/сут в течение 2-х недель, а на поддерживающем этапе — 800–1600 мг/сут перорально 4 нед. [12,23]. Santini D. с соавторами исследовали эффективность адеметионина у 50 пациентов с ЛПП химиотерапевтическими средствами. Нормализация активности трансаминаз и лактатдегидрогеназы отмечалась уже через неделю от начала терапии и сохранялась на протяжении последующих двух недель, что

позволило максимально сохранить продолжительность и своевременность терапии рака. Таким образом, аденозилметионин продемонстрировал свою эффективность в лечении ЛПП, однако реальная оценка целесообразности его назначения возможна только после проведения крупных исследований 3-ей фазы. Манзюк Л.В. с соавт. изучали влияние адеметионина на течение ЛПП, вызванных химиотерапевтическими средствами, у 19 пациентов с раками различной локализации. У 10 пациентов 0,8 грамма адеметионина внутрь позволили добиться нормализации трансаминаз через 1 месяц терапии, у остальных пациентов, которые принимали более гепатотоксичные препараты, курс терапии SAmе колебался от 2 до 4 месяцев. Таким образом, терапия аденозилметионином позволила проведение полного курса химиотерапии без отклонения от протокола [24]. В исследовании Vincenzi В. и Daniele S. 78 больных с колоректальным раком дополнительно к основному курсу химиотерапии (капецитабин + оксалиплатин) получали бевацизумаб, а часть пациентов еще и адеметионин. Авторам удалось добиться статистически значимого уменьшения уровня трансаминаз, лактатдегидрогеназы, общего билирубина, ГГТП в группе адеметионина по сравнению с группой, в которой он не применялся [24]. Рекомендуемая схема назначения Адеметионина 1 этап: 800 мг в сутки внутривенно в течение 2-х недель. 2 этап: 800 - 1600 мг перорально в сутки в 2 этапа в течение 4-х недель (если используется доза 400 мг 1-й таблетке) или 1000 - 1500 мг перорально в сутки в 2 этапа в течение 4-х недель (если используется доза 500 мг в 1-й таблетке). Возможен более длительный прием [9].

#### **L- орнитин L- аспартат (LOLA)**

Обладает детоксикационным действием, снижая повышенный уровень аммиака в организме, в частности, при заболеваниях печени. Действие препарата связано с его участием в орнитиновом цикле мочевинообразования Кребса (активирует работу цикла, восстанавливая активность ферментов клеток печени - орнитин-карбамоилтрансферазы и карбамоил-фосфатсинтетазы). Способствует выработке инсулина и соматотропного гормона. Улучшает белковый обмен при заболеваниях, требующих парентерального питания. Способствует уменьшению астенического, диспептического и болевого синдромов, а также нормализации повышенной массы тела (при стеатозе и стеатогепатите). Может быть использован при лекарственных гепатитах в случае наличия у пациентов печеночной энцефалопатии

**Урсодезоксихолевая кислота (УДХК).** Имеются сообщения об эффективности УДХК в лечении холестатического и смешанного вариантов лекарственных поражений печени, развившихся вследствие приема метотрексата, флутамида (антиандрогенное противоопухолевое средство), флувастатина и других препаратов. Рекомендуемые дозы УДХК составляют 13–15 мг на 1 кг массы тела в сутки в три приема. Препарат отличается хорошей переносимостью и выгодный профиль безопасности, а также возможность длительного приема [2]. EASL рекомендует УДХК для лечения аутоиммунного гепатита и других аутоиммунных заболеваний печени. Учитывая, что при ИЛПП нередко запускается аутоиммунный процесс, применение УДХК также представляется целесообразным. Рекомендации по применению УДХК для лечения холестатического ЛПП содержатся в руководстве по гепатологии E. Kuntz и H.-D. Kuntz [25]. Использование УДХК при холестатических вариантах ИЛПП рассматривается как традиционное [25]. В рекомендации EASL приводятся данные об эффективности УДХК в лечении двух третей случаев холестатических ЛПП [27,28]. В «Клинических рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза» (2015) указывается, что применение УДХК, как и ГКС, и адеметионина для терапии холестатических ЛПП «может быть успешно, но отсутствует доказательная база в виде контролируемых исследований»

(В) [29]. Рекомендуемый режим применения УДХК: 13-15 мг/кг в сутки в 2-3 приема. Возможен длительный многомесячный прием до разрешения явлений холестаза) [9].

**Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ).** Использование ЭФЛ (2С) при ЛПП противотуберкулезными средствами упоминается в систематическом обзоре Liu Q. с соавт. [20]. Статистически значимые отличия между группами пациентов были отмечены только для показателей холестатического, но не гепатоцеллюлярного типа поражения [31]. ЭФЛ уменьшали активность АЛТ, наблюдаемое после длительной терапии ловастатином [32]. Рекомендуемый режим применения: внутривенное введение от 500 до 1000 мг в течение 7-10 дней с последующим переходом на прием внутрь в дозе 1800 мг /сутки, разделенной на три приема. Длительность определяется выраженностью цитолитического синдрома и составляет от 4 до 12 недель. Возможно изначальное назначение препарата внутрь [9].

### **Ремаксол**

Ремаксол (активные вещества: янтарная кислота 5,28 г; N-метилглюкамин (меглюмин), 8,725 г; рибоксин (инозин) 2 г; метионин 0,75 г; никотинамид 0,25 г) [[https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_42256.htm#sostav](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_42256.htm#sostav)] применяется в онкологической практике для лечения и профилактики ЛПП, а также в качестве поддерживающей терапии. Согласно клиническим рекомендациям Общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии [23] определены препараты, требующие профилактического применения ремаксола: доцетаксел, эрлотиниб, гемцитабин, иматиниб, иринотекан, паклитаксел, сорафениб, топотекан, винорелбин. Режим введения Ремаксола при ПХТ в онкологии: для профилактики ЛПП - 400 мл внутривенно капельно 1 раз в сутки не менее 4 инфузий; для лечения ЛПП - 400 мл внутривенно капельно 2 раза в сутки не менее четырех дней после каждого курса ПХТ при различных формах онкопроцесса [9, 23]. Режим введения Ремаксола при лечении ЛПП, индуцированными противотуберкулезными препаратами: для лечения и профилактики ЛПП 400 мл внутривенно 1 раз в сутки в течение 10 дней [9].

### **Таурин**

Таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота) – наиболее распространенная свободная аминокислота в организме человека, играющая важную роль в таких биологических процессах, как конъюгация желчных кислот, поддержание гомеостаза кальция, осморегуляция и стабилизация мембран. Мембраностабилизирующие, антиоксидантные и гепатопротекторные свойства позволяют рассматривать таурин в качестве средства для профилактики и лечения СУР2Е1-ассоциированных повреждений печени, в т. ч. при передозировке парацетамола [35]. Показано, что 1000 мг/сут в течение месяца может быть использован для профилактики и лечения лекарственного поражения печени у пациентов, получающих противотуберкулезную терапию [36]. Комбинация таурина и УДХК оказывает иммуномодулирующее влияние, снижая концентрацию цитокинов: ИЛ-4 - на 30,05%, ИЛ-6 - на 36,61%, ФНО- $\alpha$  - на 49,19% и CD8 - на 10,42%, и повышая количество CD3 - на 7,55%, CD4 - на 10,93%, CD16 - на 29,52%, иммунорегуляторный индекс на 24,39%.

В ряде исследований продемонстрирована возможность применения таурина в качестве гепатопротектора у пациентов с онихомикозом, получающих терапию противогрибковыми препаратами. В группе больных, получавших итраконазол в сочетании с таурином (500 мг 2 раза в день на протяжении всего курса противогрибковыми препаратами), независимо от длительности проводимой терапии, достоверных биохимических признаков цитолиза и холестаза выявлено не было, что может быть опосредовано возможностью таурина предупреждать снижение активности

изофермента цитохрома P4503A4 при проведении фармакотерапии итраконазолом у больных с онхомикозом [37].

#### **Гидролизат плаценты человека.**

Гепатопротекторное и иммуномодулирующее средство. Биологически активные вещества, находящиеся в гидролизате, стимулируют регенерацию (пролиферацию) гепатоцитов, проявляют дезинтоксикационные свойства, снижают отложение липидов и холестерина в печеночных клетках, повышают активность тканевого дыхания, активизируют обмен вещества в печени, снижают интенсивность развития соединительной ткани в печени. Препарат применяется при различных хронических заболеваниях печени. В том числе есть работы по изучению применения препарата и при лекарственных гепатитах (при лечении гепатита В и С [38,39,40]).

**Фолиевая кислота.** Установлено, что фолиевая кислота обладает эффективностью в лечении лекарственного поражения печени, вызванного приемом метотрексата. В исследованиях она назначалась пациентам в течение первых 24 ч от момента его приема (из расчета 0,25–0,5 мг на каждый миллиграмм метотрексата).

#### **Общие рекомендации**

- Не рекомендуется комбинировать два или более типа противовоспалительных и гепатопротекторных средств для лечения ЛПП или профилактических целей для снижения риска и заболеваемости ЛПП [1,3].

**Уровень убедительности рекомендаций В. (Уровень достоверности доказательств 2)**

#### **Трансплантация печени**

- Трансплантацию печени следует рассматривать для пациентов с острым и подострым ЛПП и декомпенсированным циррозом печени [1,3].

**Уровень убедительности рекомендаций В. (Уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарии:** в случае неэффективности всех проводимых мероприятий [9] единственным методом лечения, способным спасти жизнь больного, может быть трансплантация печени [2].

### **IV. Профилактика ЛПП**

- Целесообразно применять различные стратегии и методы для достижения различных целей для управления рисками ЛПП, включая идентификацию пациентов с высоким риском, отмену препаратов, снижение дозировки, мониторинг изменений биохимических показателей печени на исходном уровне и последующие наблюдения, а также постоянный контроль пользы терапии и риска ЛПП [1,3].

**Уровень убедительности рекомендаций В. (Уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарии:** среди различных алгоритмов ведения пациентов с лекарственными поражениями печени наиболее обоснованным представляются рекомендации японских исследователей Т. Kazuto и S. Yukihiro, 2008 (см. алгоритмы) [2].



- Клиницисты должны назначать препараты в соответствии с показаниями в клинической ситуации при строгом соблюдении принципов совместимости и несовместимости лекарственных средств. Необходимо повышать грамотность специалистов и населения о возможности рисков ЛПП, о потенциальных возможностях гепатотоксичности в том числе растительных препаратов, БАДов, продуктов для здоровья и пр. Необходимо развеять миф о том, что, растительные препараты, БАДы, продукты для здоровья, для похудения, народные средства и пр. являются абсолютно безопасными и нетоксичными [1,3].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В. (Уровень достоверности доказательств 1)**

- *Создание, развитие, улучшение и использование интерактивных веб-сайтов, таких как HераTox и LiverTox, будет способствовать лучшему пониманию ЛПП медицинским персоналом и общественностью и должно быть полностью использовано в клинической практике и научных исследованиях [1,3].*

#### **Уровень убедительности рекомендаций В. (Уровень достоверности доказательств 1)**

- **Комментарии:** *данные в отношении специфического алгоритма контроля биохимических показателей печени при назначении лицам с установленной хронической болезнью печени лекарственных средств, обладающих гепатотоксическим действием, отсутствуют. Часто инструкции по применению лекарственных средств содержат неполную либо не оказывающую помощи в данном вопросе информацию. Следует рекомендовать пациентам незамедлительно сообщать о развитии любых новых симптомов, таких как желтое окрашивание склер, ощущение боли/дискомфорта в животе, тошнота/рвота, зуд кожных покровов либо темный цвет мочи [1,3].*
- Целесообразно контролировать уровень биохимических показателей состояния печени в сыворотке крови с интервалом 4–6 недель, особенно в течение первых 6 месяцев лечения лекарственным средством, обладающим гепатотоксическим действием [1,3].

#### **Уровень убедительности рекомендаций D. (Уровень достоверности доказательств 2)**

- Для минимизации риска повторения ЛПП врач, выявивший побочную реакцию на препарат, должен сделать соответствующую запись в истории болезни с указанием подозреваемого или причинного ЛС [34], и выдать пациенту медицинскую документацию с описанием побочной реакции и этиологического фактора [1,3].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А. (Уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарии:** *Информирование о выявленном ЛПП. Для сообщения о нежелательной реакции используется форма «Извещение о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства», которая доступна на сайте Росздравнадзора <http://www.roszdravnadzor.ru/drugs/monitpringlp/faq/25>. Заполненные формы следует направлять по адресу: [pharm@roszdravnadzor.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.ru).*

#### **Заключение**

ЛПП могут вызываться как фармакологическими средствами, так и БАДами, а также средствами народной медицины. ЛПП могут протекать как бессимптомно, так и с выраженной и разнообразной клинической симптоматикой. Диагностика лекарственных повреждений печени является диагнозом исключения и обычно осуществляется на стадии, проявляющейся желтухой и гепатомегалией. Как правило, разрешение ЛПП отмечается

уже после отмены «причинного» препарата. В остальных случаях достаточно симптоматическая терапия. Единственным специфическим средством, обладающим эффективностью в лечении ЛПП, вызванного парацетамолом, служит ацетилцистеин. Для подавляющего большинства же ЛПП, ассоциированных с приемом различных препаратов, не существует специфических антидотов, и в их терапии используются средства группы так называемых гепатопротекторов. Выбор гепатопротектора для лечения ЛПП, в т. ч. хронической формы, диктуется типом повреждения печени. Профилактические меры глобального характера могут позволить снизить риск поступления гепатотоксичных препаратов на фармацевтический рынок, а соблюдение мер индивидуальной профилактики — предупредить развитие как ЛПП, так и их грозных осложнений.

### Список литературы

1. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. Yue-cheng Yu, Yi-min Mao et al. *Hepatol Int* (2017) 11:221–241. DOI 10.1007/s12072-017-9793-2.
2. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (часть1) //Трансплантология. 2011.№1, С.13-21
3. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(7): 950-966.
4. Bjornsson ES. Drug-induced liver injury: an overview over the most critical compounds. *Arch Toxicol*, 2015, 89(3): 327-334.
5. Sim S.C., Ingelman-Sundberg M. Update on allele nomenclature for humancytochromes P450 and the human cytochrome P450 allele (CYP-allele) nomenclature database // *Methods Mol. Biol.* – 2013. – №987. – P. 251–259.
6. Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В.Т.Ивашкина. – М.: Издательский дом «М-Вести», 2002. – 416 с.
7. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting // *J. Hepatol.* – 1990. – Vol. 11, №2. – P. 272–276.
8. Guengerich F.P. Common and uncommon cytochrome P450 reactions related to metabolism and chemical toxicity // *Chem. Res. Toxicol.* – 2001. – Vol. 14, №6. – P. 611–650.
9. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). М: 2019. 57с.
10. Буеверов А.О. Лекарственные поражения печени //РМЖ. 2012. №3.- С.107
11. Licata A. Adverse drug reactions and organ damage: The liver. *Eur J Intern Med*, 2016, 28:9-16
12. Bjornsson ES. Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis*, 2014, 34(2): 115-122.
13. 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.
14. Hoofnagle JH, Serrano J, Knoblen JE, et al. LiverTox: a website on drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2013;57(3):873–874.
15. Yimin M. HepaTox: The professional networking platform for promoting clinical and translational research of drug-induced liver injury in China. *Chin Hepatol* 2014;(8):575–576 (article in Chinese).
16. 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.

17. Naga P, Chalasani, Paul H, Hayashi et al. MDACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Am J Gastroenterol* advance online publication, 17 June 2014; doi: 10.1038/ajg.2014.131.
18. Полунина Т.Е. Лекарственные поражения печени //РМЖ. «Медицинское обозрение». -2018. -№7(1). С.7-12
19. Методические рекомендации по применению Vision International people group для оптимизации рациона питания и поддержания здоровья человека. М.,-2010.-296с.
20. AithalG.P., WatkinsP.B., AndradeR.J. et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. Review // *Clin.Pharmacol. Ther.* 2011. Vol.89. №6. P.806–815.
21. Drug-induced liver injury / by ed. J.R odes, J.– P.Benhamou, A.T.Blei et al. Textbook of hepatology: from basic science to clinical practice. 3rd ed. Blackwell Publishing. 2007. P. 1211–1277.
22. Santini D. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury / D. Santini, B. Vincenzi, C. Massacesi [et al.] // *Anticancer Res.*— 2003.— Vol. 23, № 6D.— P. 5173—5179.
23. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности индуцированной противоопухолевой химиотерапией. М., 2014.
24. Hagey LR, Crombie DL, Espinosa E, Carey MC, Igimi H, Hofmann AF. Ursodeoxycholic acid in the Ursidae: biliary bile acids of bears, pandas, and related carnivores. *J. Lipid Res.* 1993 Nov;34(11):1911–7.
25. Kuntz E, Kuntz H-D. *Hepatology. Principles and Practice.* Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2006 906 p
26. Devarbhavi H. An Update on Drug-induced Liver Injury. *J Clin Exp Hepatol*, 2012, 2: 247-259.
27. Beuers U, Boberg KM., Chapman RW et al. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*, 2009, 51(2): 237-267.
28. Nathwani RA, Kaplowitz N. Drug hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*, 2006, 10: 207-217
29. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза / В. Т. Ивашкин, Е. Н. Широкова, М.
30. Liu X, Li X. An Observation of Essentiale’s Effects on the Liver Protection during the Medical Treatment of Tuberculosis. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine.* 2002;7(1):18–9
31. Lata J, Dastyk M Jr, Senkyrik M, Husova M, Stary K. [Protective effect of essential phospholipids on liver injury due to total parenteral nutritio]. *Vnitr Lek.* 2001 Sep;47(9):599–603.
32. Gurevich V, Bondarenko B, Gundermann KJ. Polyunsaturated phospholipids increase the hypolipidemic effect of lovastatin. *Eur J Int Med.* 1997;(8):13–8.
33. Tsai JH, Liu JY, Wu TT, Ho PC, Huang CY, Shyu JC, et al. Effects of silymarin on the resolution of liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. *J. Viral Hepat.* 2008 Jul;15(7):508–14.
34. Leise M. D. Drug-induced liver injury / M. D. Leise, J. J. Poterucha, J. A. Talwalkar // *Mayo Clin Proc.*— 2014.— Vol. 89, № 1.— P. 95—106.
35. Горецкая М.В., Шейбак В.М. Гепатопротекторные свойства таурина при интоксикации парацетамолом // *Известия Национальной академии наук Белоруссии.* 2013. № 3. С. 96–101.
36. Королева М.В. Возможности патогенетической терапии лекарственного поражения печени при туберкулезе. *Журнал Инфектологии* 2014; Том 6, №3.
37. Ших Е.В., Сизова О.С., Махова А.А. Возможности применения гепатопротекторов в комбинированной терапии онихомикозов // *РМЖ* 2014; № 6: 1-6.

38. 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.
39. Рекомендации НОГР по применению гидролизата человеческой плаценты при заболеваниях печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Выпуск 136, №12 2016 г. — с. 75-77.
40. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Зверков И.В. и др. «Лаеннек» в лечении некоторых заболеваний печени.// Эффективная фармакотерапия. — № 1.-2008 г. — с.30-34.

**Координатор проекта:** Лазебник Л.Б. – вице-президент РНМОТ, Президент НОГР, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

**Состав рабочей группы:**

- **Хлынова О.В.** - зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, д.м.н., проф., член-корр. РАН
- **Маев И.В.** – зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, д.м.н., профессор, академик РАН
- **Тарасова Л.В.** – профессор кафедры внутренних болезней БУВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», д.м.н.
- **Долгушина А.И.** – зав. кафедрой госпитальной терапии и диетологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н.
- **Барановский А.Ю.** – зав. кафедрой гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Сеченова» Минздрава России, д.м.н., профессор
- **Минушкин О.Н.** – зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии Центральной государственной медицинской академии медицинского центра Управления делами Президента РФ, д.м.н., профессор
- **Бакулин И.Г.** - зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Сеченова» Минздрава России, д.м.н., профессор
- **Смирнова Е.Н.** - зав. кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, д.м.н., профессор

- **Полунина Т.Е.** - д.м.н., профессор, руководитель гепатологического центра ЕМС
- **Райхельсон К.Л.** - профессор кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Сеченова» Минздрава России, д.м.н.
- **Бакулина Н.В.** - профессор кафедры терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Сеченова» Минздрава России, д.м.н.
- **Волчегорский И. А.** - зав. кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н., профессор
- **Арямкина О.Л.** – зав. кафедрой внутренних болезней БУВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», д.м.н., профессор
- **Алексеев О.А.** - зав. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н., профессор
- **Демичева Т.П.** – доцент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, к.м.н.
- **Вологжанина Л.Г.** – доцент кафедры факультетской терапии №2 с курсом курортологии и немедикаментозной терапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, к.м.н.
- **Цыганова Ю.В.** - ассистент кафедры факультетской и госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» Минздрава России, к.м.н.
- **Варганова А.Н.** – врач-клинический фармаколог БУ «Сургутская окружная клиническая больница»
- **Бондаренко О. А.** - врач-клинический фармаколог БУ «Сургутская окружная клиническая больница»
- **Волкова Т. В.**- врач-клинический фармаколог БУ «Сургутская окружная клиническая больница»

## Приложение А2

**Методология разработки клинических рекомендаций**  
Настоящие Рекомендации созданы с учетом:

- действующего Федерального Закона О внесении изменений в статью 40 Федерального Закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федерального Закона «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций, принятого Государственной Думой 19 декабря 2018 г. И одобренного Советом Федерации 21 декабря 2018 г.;
- методических рекомендаций по разработке и актуализации клинических рекомендаций (ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России) (2015).

#### **Методы, используемые для отбора информации, доказательств.**

- Анализ публикаций по теме, входящих в базы данных EMBASE, PubMed и MEDLINE, а также материалов, опубликованных ведущими профильными медицинскими журналами, изданных не ранее, чем за последние 10 лет.

#### **Методы, используемые для оценки достоверности (доказательности) информации:**

- консенсус экспертов;
- оценка уровня доказательности в соответствии с рейтинговой схемой(табл.1,2)

**Таблица 1. Сила рекомендаций в системе GRADE**

Сила рекомендаций	Описание
Сильные рекомендации (1 класс)	Меры вмешательства явно показывают, что преимущества перевешивают недостатки или просто наоборот
Слабые рекомендации (класс 2)	Преимущества и недостатки являются неопределенными или эквивалентными, как показывают доказательства с любым качеством

**Таблица 2. Качество доказательств и их определение в системе GRADE**

Качество доказательств	Определение
Высокое качество (А)	Мы очень уверены, что истинный эффект близок к оценке эффекта. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке эффекта
Умеренное качество (В)	Мы умеренно уверены в оценке эффекта: истинный эффект, вероятно, будет близок к оценке эффекта, но по-прежнему

Качество доказательств	Определение
	существует вероятность, что он существенно отличается, дальнейшие исследования, вероятно, окажут важное влияние на нашу уверенность в оценке эффекта и может изменить оценку
Низкое качество (С)	Наша уверенность в оценке эффекта ограничена: истинный эффект может существенно отличаться от оценки эффекта. Дальнейшие исследования, скорее всего, окажут значительное влияние на нашу уверенность и, вероятно, изменят оценку
Очень низкое качество (D)	Мы очень мало уверены в оценке эффекта: истинный эффект, вероятно, существенно отличается от оценки эффекта. Любая оценка эффекта очень неопределенная

### **Методология оценки информации по уровню достоверности в отношении лекарственных препаратов:**

- А - высокая (основана на заключительных обзорах);
- В-умеренная достоверность - результаты нескольких независимых рандомизированных контролируемых исследованиях;
- С- ограниченная достоверность -одно клиническое испытание, не удовлетворяющего критериям качества, например без рандомизации;
- Д- неопределенная достоверность - мнение экспертов, клинические исследования отсутствуют.

### **Описание методов, используемых для анализа доказательств:**

вся информация, используемая в клинических рекомендациях, имеет доказательную базу, апробирована на практике и одобрена Российским научным медицинским обществом терапевтов (РНМОТ) и Научным обществом гастроэнтерологов России (НОГР).

### **Экономический анализ:**

анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Настоящие рекомендации** являются руководством для практических врачей с целью систематизации имеющихся данных по лекарственным поражениям печени, их диагностике, лечению и профилактике.

В связи с отсутствием на сегодняшний день национальных рекомендаций по данной проблеме, в связи с имеющимися трудностями в

реальной клинической практике по ведению данной категории больных в эпоху лекарственной стандартизированной терапии и, в ряде случаев, лекарственной полипрагмазии РНМОТ и НОГР организовало рабочую группу экспертов для разработки данного проекта. Этот документ является результатом коллективной работы специалистов-экспертов гастроэнтерологов, терапевтов, клинических фармакологов. По мере появления новых российских и международных данных по лекарственному поражению печени, рекомендации будут обновляться в надлежащее время в будущем.

Рекомендации применимы при осуществлении медицинской деятельности в рамках Порядка оказания медицинской помощи населению при заболеваниях гастроэнтерологического профиля.

Клинические рекомендации составлены на основании соответствующих разделов международных и национальных рекомендаций по лекарственному поражению печени:

- Клинические рекомендации Китайского общества гепатологии (CSH) и Китайской медицинской ассоциации (CMA) (2017) [2].
- Клинические рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов: диагностика и лечение идиосинкразического медикаментозного поражения печени (2015) [8].
- Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности индуцированной противоопухолевой химиотерапией (Ассоциация онкологов России, 2014) [11].



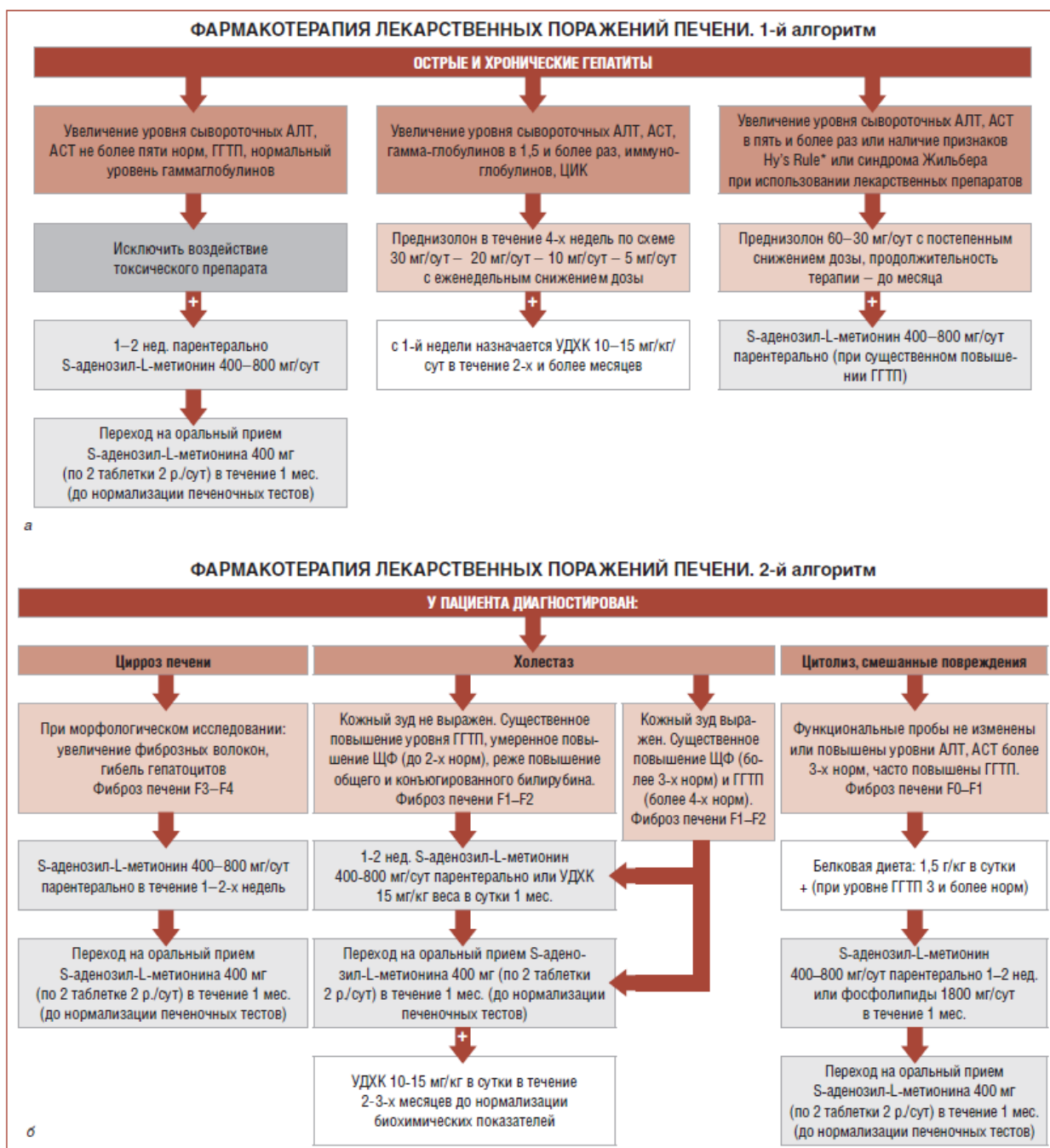


Рисунок 1. Алгоритмы ведения пациентов с лекарственным поражением печени по Т.Е., Полуниной (2018) на примере S-аденозил-L-метионина и урсодезоксихолевой кислоты

Критерии	RUCAM					
Тип ферментативного нарушения	Гепатоцеллюлярный			Холестатический либо смешанный		
Длительность применения препарата	Первоначальная длительность применения препарата, дней	Последующая длительность применения препарата, дней	Пациенты	Первоначальная длительность применения препарата, дней	Последующая длительность применения препарата, дней	Пациенты
<b>Промежуток времени</b>						
От начала приема препарата	5–90	1–15	2	5–90	1–90	2
	< 5, > 90	> 15	1	< 5, > 90	> 90	1
После отмены	< 15	> 15	1	< 30	> 30	1
Течение заболевания	Различие между максимальным уровнем АЛТ и ВГН			Различие между максимальным уровнем ЩФ (либо билирубина) и ВГН		
После отмены препарата	Снижение > 50 % за 8 дней		3	Снижение > 50 % за 180 дней		2
	Уменьшение > 50 % за 30 дней		2	Уменьшение < 50 % за 180 дней		1
	Снижение > 50 % за > 30 дней		0	Без изменений, либо повышение уровня, либо отсутствие информации		0
	Уменьшение < 50 % за > 30 дней		–2			
Факторы риска	Употребление алкоголя: да		1	Употребление алкоголя либо беременность: да		1
	Употребление алкоголя: нет		0	Употребление алкоголя либо беременность: нет		0
Возраст (годы)	> 50		1	> 50		1
	< 50		0	< 50		0
Применение других лекарственных средств	Отсутствует либо нет информации		0	Отсутствует либо нет информации		0
	Препарат, прием которого совпадает с развитием поражения, что позволяет предположить наличие причинно-следственной связи		–1	Препарат, прием которого совпадает с развитием поражения, что позволяет предположить наличие причинно-следственной связи		–1
	Установленный гепатотоксин, попадание которого в организм совпадает с развитием поражения, что позволяет предположить наличие причинно-следственной связи		–2	Установленный гепатотоксин, попадание которого в организм совпадает с развитием поражения, что позволяет предположить наличие причинно-следственной связи		–2
	Препарат, в отношении действия которого имеются другие доказательные данные (например, положительная проба с повторным назначением препарата)		–3	Препарат, в отношении действия которого имеются другие доказательные данные (например, положительная проба с повторным назначением препарата)		–3
<b>Другие причины</b>						
	Все причины из групп I <sup>a</sup> и II <sup>b</sup> исключены		2	Все причины из групп I <sup>a</sup> и II <sup>b</sup> исключены		2
	Все причины из I группы исключены		1	Все причины из I группы исключены		1
	4–5 причин из группы I исключены		0	4–5 причин из группы I исключены		0
	< 4 причин из I группы исключены		–2	< 4 причин из I группы исключены		–2
	Немедикаментозная этиология очень вероятна		–3	Немедикаментозная этиология очень вероятна		–3
<b>Ранее полученные данные</b>						
	Информация о реакции содержится в инструкции препарата		2	Информация о реакции содержится в инструкции препарата		2
	Информация о реакции опубликована, однако не содержится в инструкции препарата		1	Информация о реакции опубликована, однако не содержится в инструкции препарата		1
	Реакция не установлена		0	Реакция не установлена		0
Проба с повторным назначением препарата	Положительная		3	Положительная		3
	Промежуточная		1	Промежуточная		1
	Отрицательная		–2	Отрицательная		–2
	Не проводилась либо неинформативна		0	Не проводилась либо неинформативна		0

