

УТВЕРЖДЕНЫ В КАЧЕСТВЕ ДОКУМЕНТА

Российского научного медицинского общества терапевтов
и Научного общества гастроэнтерологов России
XIV Национальным конгрессом терапевтов
и XXII съездом Научного общества гастроэнтерологов России
20–21 ноября 2019 г.

МКБ-10: К.71

Возрастная категория: взрослые

Медицинские профессиональные некоммерческие организационно-разработчики:

- Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ)
- Научное общество гастроэнтерологов России (НОГР)

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54

Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых

Лазебник Л. Б.¹, Голованова Е. В.¹, Хлынова О. В.⁷, Алексеенко С. А.², Арямкина О. Л.³, Бакулин И. Г.⁴, Бакулина Н. В.⁴, Барановский А. Ю.⁵, Бондаренко О. А.⁶, Варганова А. Н.⁶, Волкова Т. В.⁶, Вологжанина Л. Г.⁷, Волчегорский И. А.⁸, Демичева Т. П.⁷, Долгушина А. И.⁸, Маев И. В.¹, Минушкин О. Н.⁹, Райхельсон К. Л.⁵, Смирнова Е. Н.⁷, Тарасова Л. В.³, Цыганова Ю. В.¹⁰

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России

³ БУВО Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Сургутский государственный университет»

⁴ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург, Россия

⁵ Научно-клинический и образовательный центр гастроэнтерологии и гепатологии Санкт-Петербургского государственного университета

⁶ БУ «Сургутская окружная клиническая больница»

⁷ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России

⁸ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

⁹ Центральная государственная медицинская академия медицинского центра Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

¹⁰ ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова» Минздрава России

Medicinal liver damage in adults

L. B. Lazebnik¹, E. V. Golovanova¹, O. V. Hlynova⁷, S. A. Alekseenko², O. L. Aryamkina³, I. G. Bakulin⁴, N. V. Bakulina⁴, A. Yu. Baranovsky⁵, O. A. Bondarenko⁶, A. N. Varganova⁶, T. V. Volkova⁶, L. G. Vologzhanina⁷, I. A. Volchegorsky⁸, T. P. Demicheva⁷, A. I. Dolgushina⁸, I. V. Mayev¹, O. N. Minushkin⁹, K. L. Raykhelson⁵, E. N. Smirnova⁷, L. V. Tarasova³, Yu. V. Tsyganova¹⁰

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, 127473, Moscow, Russia

² Federal state government-financed educational institution of higher education "Far-Eastern State Medical University", Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 680000, Khabarovsk, Russia

³ Medical Institute of Surgut State University, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug-Ugra, Russia

⁴ Federal public budget educational institution of higher education "North-West State Medical University n. a. I. I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 191015, Russia, Saint-Petersburg, Kirochnaya Str. 41

⁵ Scientific and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint-Petersburg University

⁶ Public Sector Entity "Surgut Regional Clinical Hospital", Surgut, Russia

⁷ Perm State Medical University named after E. A. Wagner, Perm, Russia

⁸ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk

⁹ FSBI "Training and Research Medical Center" of Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

¹⁰ Chuvash State University, Cheboksary, Russia

Для цитирования: Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Хлынова О. В., Алексеенко С. А., Арямкина О. Л., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Барановский А. Ю., Бондаренко О. А., Варганова А. Н., Волкова Т. В., Вологжанина Л. Г., Волчегорский И. А., Демичева Т. П., Долгушина А. И., Маев И. В., Минушкин О. Н., Райхельсон К. Л., Смирнова Е. Н., Тарасова Л. В., Цыганова Ю. В. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;174(2): 29–54. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54

For citation: Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Hlynova O. V., Alekseenko S. A., Aryamkina O. L., Bakulin I. G., Bakulina N. V., Baranovsky A. Yu., Bondarenko O. A., Varganova A. N., Volkova T. V., Vologzhanina L. G., Volchegorsky I. A., Demicheva T. P., Dolgushina A. I., Mayev I. V., Minushkin O. N., Raykhelson K. L., Smirnova E. N., Tarasova L. V., Tsyganova Yu. V. Medicinal liver damage in adults. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;174(2): 29–54. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54

✉ *Corresponding author:*

Лазебник Леонид Борисович
Leonid B. Lazebnik
Leonid.BorisL@gmail.com

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, лекарственно-индуцированные поражения печени, лекарственная гепатотоксичность, идиосинкразия, закон Хая

Keywords: drug-induced liver damage, drug-induced liver damage, drug hepatotoxicity, idiosyncrasy, Haya's law

Список сокращений:

АИГ – аутоиммунный гепатит	НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
АЛТ – аланинаминотрансфераза	ОПН – острая печеночная недостаточность
АСТ – аспарагинаминотрансфераза	ПБЦ – первичный билиарный цирроз
АЯА – антиядерные антитела	НАС – N-ацетилцистеин
БАД – биологически активные добавки	ПСХ – первичный склерозирующий холангит
ВГЕ – вирусный гепатит Е	ПХТ – полихимиотерапия
ВГН – верхняя граница нормы	ФДД – фитопрепараты и/или диетические добавки
ГКС – глюкокортикостероиды	ФНО-альфа – фактор некроза опухоли альфа
ИЛПП – идиосинкразическое лекарственное поражение печени	ФП – фитопрепараты
ЛИПП – лекарственно-индуцированные поражения печени	FDA – агентство США по санитарному надзору за качеством медикаментов
ЛП – лекарственный препарат	ХЗП – хронические заболевания печени
ЛПП – лекарственное поражение печени	ЦМВ – цитомегаловирус
ЛС – лекарственное средство	ВПГ – вирус простого герпеса
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени	ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр
	ЩФ – щелочная фосфатаза

Термины и определения

Острое ЛПП – изменение уровня АЛТ и ЩФ, развившееся в течение менее 3 месяцев от начала приема ЛП;

Хроническое ЛПП – стойкое повреждение печени, сохраняющееся более чем через 1 год после начала приема ЛПП;

Персистирующее ЛПП – сохранение изменений в показателях состояния печени более 3 месяцев при гепатоцеллюлярном и более 6 мес. при холестатическом ЛПП;

Идиосинкразическое ЛПП – гепатотоксичность проявляется 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;

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 – 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:

- a) 3-х- или более кратное превышении ВГН АЛТ или АСТ;
- b) более чем в 2 раза превышен верхний предел нормы общего билирубина сыворотки, без застоя желчи (определяется как менее чем двукратное превышение ВГН ЩФ);
- c) 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: метод оценки достоверности причинно-следственной связи при ЛПП компании Roussel Uclaf, в котором используется система оценки, учитывающая клинические данные, имеющиеся литературные данные по гепатотоксичности подозреваемого лекарственного средства и пробу с повторным назначением препарата.

1. 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]. В англоязычной литературе для обозначения таких заболеваний используется термин «drug-induced liver injury», в русскоязычной литературе – «лекарственные поражения печени».

1.2. Этиология и патогенез

Наиболее хорошо изученные вещества, вызывающие ЛПП, представлены в таблице 1.

Наименования лекарственного средства	Характерный тип повреждения печени и его особенности
Антибиотики	
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 трансаминаз (АЛТ, АСТ), 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 трансаминаз (АЛТ, АСТ)

Таблица 1. Лекарства с высоким риском развития ЛПП и варианты повреждения печени [3]

Наименования лекарственного средства	Характерный тип повреждения печени и его особенности
Клиндамицин, Линкомицин	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), гипербилирубинемия
Метронидазол	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), развитие холестатического и смешанного гепатита, гепатоцеллюлярное ЛПП
Рифампицин	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), гипербилирубинемия
Рифабутин	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), ЩФ
Тигециклин	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), гипербилирубинемия
Противогрибковые	
Флуконазол	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), ЩФ, гипербилирубинемия, холестаза, желтуха, гепатоцеллюлярный некроз
Вориконазол	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), ЩФ, лактатдегидрогеназы, гамма-глутамилтрансферазы, гипербилирубинемия
Каспофунгин	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), ЩФ, гипербилирубинемия
Итраконазол	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), гипербилирубинемия
Противовирусные	
Зидовудин	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), гипербилирубинемия, стеатоз с гепатомегалией
Диданозин	Стеатоз, гепатомегалия
Атазанавир	Холестаза, желтуха
Дарунавир	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), стеатоз печени, гепатомегалия
Невирапин	Гепатит, желтуха
Нелфинавир	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ)
Противоопухолевые препараты	
Циклоспорина	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), гипербилирубинемия
Гемцитабин	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), ЩФ, лактатдегидрогеназы, гамма-глутамилтрансферазы, гипербилирубинемия
Меркаптопурин	Внутрипеченочный холестаза, гепатотоксичность
Доцетаксел	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), ЩФ, гипербилирубинемия
Тамоксифен	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ)
Сахароснижающие препараты	
Гликлазид	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), ЩФ
Глибенкламид	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), внутрипеченочный холестаза
Блокаторы гистаминовых рецепторов	
Циметидин	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ)
Дезлоратадин	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), гипербилирубинемия
Гиполипидемические средства	
Фибраты	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), образование желчных камней
Статины	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ)
Иммуномодуляторы	
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)
Фитопрепараты и диетические добавки	
Экстракт зеленого чая (катехин)	Гепатоцеллюлярный
Анаболические стероиды	Холестатический
Пирролизидиновые алкалоиды (содержатся в некоторых чаях)	Синдром синусоидальной обструкции/ веноокклюзионная болезнь печени
Флавококсиб	Смешанный гепатоцеллюлярный и холестатический
Препараты для заместительной гормональной терапии	
Эстрогены Эстрадиол	Холелитиаз
Гестагены Прогестерон	Холестатический синдром

Наименования лекарственного средства	Характерный тип повреждения печени и его особенности
Комбинированные препараты: Эстроген и гестаген содержащие Эстроген и андроген содержащие	Холестатический синдром
Противоэпилептические лекарственные средства	
Фенитоин	Гепатоцеллюлярный, смешанный либо холестатический, часто имеет иммуноаллергические черты (например, повышение температуры тела, сыпь, эозинофилия – т.н. 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 повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ) в крови), печеночная недостаточность, в исключительных случаях – со смертельным исходом
Нестероидные противовоспалительные средства	
Парацетамол	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), развитие печеночной недостаточности, некроза печени. Гепатотоксичность охватывается при передозировке препарата (прием более 10 г одномоментно), риск усиливается на фоне приема алкоголя
Ибупрофен	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), развитие печеночной недостаточности, гепатитов
Кетопрофен	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), билирубина
Кеторолак	Холестатический синдром, гепатит
Целекоксиб	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ)
Нимесулид	Часто – повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), редко – гепатит, холестатический синдром, желтуха
Антигипертензивные средства	
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 (АЛТ, АСТ) и ЩФ
Различные препараты	
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 макроvesикулярный стеатоз и стеатогепатит
Андрогенсодержащие стероиды	Холестатический. Может проявляться печеночной пурпурой, узловой регенеративной гиперплазией либо гепатоцеллюлярной карциномой
Ингаляционные анестетики	Гепатоцеллюлярный. Может иметь иммуноаллергические черты, возможна гипертермия
Сульфасалазин	Смешанный, гепатоцеллюлярный либо холестатический. Часто имеет иммуноаллергические черты
Ингибиторы протонной помпы	Гепатоцеллюлярный тип повреждения (развивается крайне редко)
Ретиноиды Ацитретин Изотретиноин	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), ЩФ, редко – гепатит, желтуха
Антиагреганты: Ацетилсалициловая кислота (группа НПВС)	Редко – синдром Рейе, повышение активности «печеночных» трансаминаз
Препараты никотиновой кислоты	Повышение АСТ, АЛТ, ЛДГ. При длительном применении – жировая дистрофия печени
Тиреотропные препараты: Тиамазол Пропилтиоурацил	Холестатическая желтуха, гепатит Гепатоцеллюлярный некроз, транзиторный холестаза

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 и клавуланат [4].

Отдельно необходимо учитывать и факторы, которые могут вызывать предрасположенность к развитию идиосинкразического ЛПП (табл. 2).

Таблица 2.
Факторы, предрасполагающие к идиосинкразическому ЛПП [3]

Факторы, связанные с состоянием пациента	Внешние факторы	Факторы, связанные с применением препарата
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		
ЛПП в анамнезе		

Патогенез ЛПП

В связи с большим разнообразием механизмов биотрансформации ЛС патогенез развития ЛПП различен:

- a) Прямые гепатотоксические эффекты, обусловленные нарушением реакций окисления и гидроксирования с образованием активных промежуточных метаболитов. Этот процесс происходит в результате самых различных изменений ферментов семейства цитохромов P450 (CYP), в том числе генетически детерминированных. В настоящее время индексируется более 1000 изоформ P450; их номенклатура представлена на сайте <http://www.sepalleles.ki.se> [5];
- b) Нарушение конъюгации метаболитов с глютационом, сульфатом и глюкурономидом, ассоциированное с блокировкой образования нетоксичных гидрофильных соединений и выведения 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: прямое токсическое действие, повреждение мембраны клетки за счет нарушения сборки актинофибрилл с последующим ее лизисом, нарушение функции транспортеров солей желчных кислот (в частности белка мультисистемной резистентности) с последующим нарушением экскреции метаболитов ЛС с желчью, активацию иммунной системы с инициированием иммуновоспалительных реакций. Итогом этих нарушений биотрансформации выступает апоптоз клетки [6, 7, 8, 9];

- c) Блокада ферментов дыхательной цепи, приводящая к снижению продукции АТФ, изменению метаболизма жирных кислот и инициированию различных вариантов стеатоза.

Факторы риска развития ЛПП

В отношении некоторых лекарственных препаратов имеются исследования, показавшие наличие факторов риска, которые многократно усиливают

риск повреждения печени. Согласно Байковой И. Е. и Никитину И. Г. (2009 г.) выделяют следующие наиболее значимые факторы риска ЛПП (табл. 3)

Таблица 3.
Факторы риска лекарственных поражений печени (по Байковой И. Е., Никитину И. Г., 2009 г.) [10]

Фактор	Влияние	Лекарственный препарат
Возраст	Возраст старше 60 лет – увеличение частоты и тяжести	Изониазид, нитрофурантоин, галотан, троглитазон
	Дети до 10 лет	Вальпроевая кислота, салицилаты
Пол	Чаще у женщин, особенно хронический гепатит	Галотан, миноциклин, нитрофурантоин
	Чаще у мужчин	Амоксициллин-клавуланат, азатиоприн

Фактор	Влияние	Лекарственный препарат
Доза	Уровень в крови напрямую связан с гепатотоксичностью	Парацетамол, ацетилсалициловая кислота, некоторые растительные препараты
	Идиосинкразические реакции, частично зависимые от дозы	Тетрациклин, такрин, оксипенициллин
	Общая доза, частота и продолжительность приема соотносятся с риском печеночного фиброза	Метотрексат, витамин А
Анамнез других лекарственных реакций	Случаи перекрестной чувствительности встречаются редко	Изофлуран, галотан, энфлуран, эритромицин, диклофенак, ибупрофен, тиопрофеновая кислота, сульфаниламиды, ингибиторы циклооксигеназы-2
Другие лекарства	Изониазид, зидовудин, низкие пороговые дозы фенитоина	Взаимодействие с парацетамолом
	Другие противосудорожные препараты повышают риск гепатотоксичности	Взаимодействие с вальпроевой кислотой
Чрезмерное употребление алкоголя	Более низкие пороговые дозы, плохой прогноз	Парацетамол
	Повышенный риск повреждения печени, фиброз печени	Изониазид, метотрексат
Ожирение	Повышенный риск повреждения печени, фиброз печени	Галотан, троглитазон, тамоксифен, метотрексат
Голодание	Повышенный риск гепатотоксичности	Парацетамол
Фоновое заболевание печени	Повышенный риск повреждения печени у лиц с хроническими гепатитами В и С	Противотуберкулезные препараты, ибупрофен
Сахарный диабет	Повышенный риск фиброза печени	Метотрексат
ВИЧ/СПИД	Повышенный риск гиперчувствительности	Сульфаниламиды
Хроническая болезнь почек	Повышенный риск повреждения печени и фиброз печени	Тетрациклин, метотрексат
Трансплантация	Повышенный риск сосудистой токсичности	Азатиоприн, тиогуанин, бусульфан

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 [11].

Поражения печени, возникающие вследствие применения лекарственных средств, остаются актуальной проблемой медицины и являются основной причиной острой печеночной недостаточности (ОПН) в США и Западной Европе [12]. 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 [3,13]. Во всем мире в структуре больных, госпитализируемых с патологией печени, 2–5% составляют

пациенты с лекарственной желтухой (холестазом), 10% – с лекарственным гепатитом [2].

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 [1,14]. 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, бензатапема, аторвастатина и каптоприла. Согласно другим исследованиям, ЛПП возникали в результате применения ацетаминофена, антиретровирусной терапии, антибиотиков, гиплипидемических 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, применяющихся в нетрадиционной медицине.

Помимо базы данных ВОЗ, регистрация случаев ЛППП проводится во многих странах мира. Так, в США с 2003 г. учет токсичности ЛС осуществляет FDA (Food and Drug Administration), случаи ЛППП 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 ЛППП, главным образом врачами, клиническими фармакологами на сайте www.regmed.ru [2].

В 2012 году в США впервые был создан веб-сайт LiverTox (<http://www.livertox.nih.gov>) [15], а в 2014 году Американский колледж гастроэнтерологии (ACG) опубликовал первое клиническое руководство, нацеленное на диагностику и ведение больных с ЛППП [3]. Сегодня на сайте LiverTox существует информация о более 700 препаратов с гепатотоксическими реакциями. При чем наиболее частой причиной развития ЛППП в Америке является применение таких препаратов, как антибактериальные лекарственные средства, ФП и диетические добавки.

В 2014 году Китай также создал веб-сайт HeparTox (<http://www.hepatox.org>), где представлено уже более 400 видов обычных лекарств, способных приводить к ЛППП [16]. 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 теориям традиционной китайской медицины) [1,16].

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 [17]. Опубликованные основательные обзоры российских авторов также

доказывают необходимость изучения практически врачом этой сложной патологии.

Особого внимания заслуживают случаи ЛППП, 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 фитокомпонентами [18].

Истинная распространенность и заболеваемость ЛППП, 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 ЛППП, связанных с БАДами, в период с 2004- го по 2012 г. Они были причиной 16% всех случаев ЛППП, 1/3 из них была представлена средствами для бодибилдинга, а 1/4 – добавками для снижения веса [18].

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

Важно помнить о потенциальной гепатотоксичности этих средств, так как даже в развитых странах разработка БАДов не контролируется так же строго, как фармацевтических препаратов. В частности, для их регистрации не нужны доклинические и клинические испытания безопасности токсикологии, клинические испытания безопасности и эффективности [19, 20].

1.4. Кодирование по МКБ – 10

К.71 – 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 (К.70);
- синдром Бадда-Киари (I82.0);

К71.0 Токсическое поражение печени с холестазом. Холестаз с поражением гепатоцитов. «Чистый» холестаз;

К71.1 Токсическое поражение печени с печеночным некрозом. Печеночная недостаточность (острая) (хроническая), обусловленная лекарственными средствами;

К71.2 Токсическое поражение печени, протекающее по типу острого гепатита;

К71.3 Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического персистирующего гепатита;

К71.4 Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического лобулярного гепатита;

К71.5 Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического активного гепатита. Токсическое поражение печени, протекающее по типу люпоидного гепатита;

К71.6 Токсическое поражение печени с картиной гепатита, не классифицированное в других рубриках;

К71.7 Токсическое поражение печени с фиброзом и циррозом печени;

К71.8 Токсические поражение печени с картиной других нарушений печени. Токсическое поражение печени с: очаговой узелковой гиперплазией, печеночными гранулемами, пелиозом печени, веноокклюзионной болезнью печени;

К71.9 Токсическое поражение печени неуточненное.

1.5. Классификация

Патогенетическая классификация лекарственных поражений печени предусматривает 2 варианта повреждения органа [2]:

- a) прямое повреждающее действие (тип А);
- b) не прямое повреждающее (идиосинкразическое) действие (тип В).

I. 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.

II Основные характеристики непрямого повреждающего действия (тип В):

- токсический эффект не зависит от дозы;
- токсический эффект идиосинкразический – индивидуален, невоспроизводим и непредсказуем, зависит от генетических особенностей пациента;
- латентный период 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].

- a) *Гепатоцеллюлярный* – характеризуется повышением активности АЛТ более чем в 2 раза в сравнении с верхней границей нормы (N) или соотношением АЛТ/ЩФ ≥ 5 . Данную форму ЛПП отличает более тяжелая степень поражения печени по сравнению с холестатической и смешанной формами. Типично острое течение, а сочетание гепатоцеллюлярного типа ЛПП с гипербилирубинемией обуславливает тяжелое повреждение печени и высокую смертность (0,7–1,3 случая на 100 тыс. пациентов);
- b) *Холестатический* – типично повышение активности ЩФ $> 2N$ или соотношение АЛТ/ЩФ ≤ 2 при хроническом течении;
- c) *Смешанный* – свойственно повышение активности АЛТ $> 2N$ и соотношение $2 < \text{АЛТ/ЩФ} < 5$ при хроническом течении.
Морфологические виды ЛПП: стеатоз, гепатит, фиброз, цирроз, сосудистые, опухолевые и комбинированные поражения)
Степени тяжести ЛПП представлены в таблице 4 (исследование DILIN – Drug-Induced Liver Injury Network) [21, 22].

Степень	Критерии диагностики
Легкая	Повышение активности АЛТ и/или ЩФ, при этом уровень общего билирубина < 42 мкмоль/л и МНО $< 1,5$
Умеренная	Повышение активности АЛТ и/или ЩФ, при этом уровень общего билирубина > 42 мкмоль/л и МНО $> 1,5$
Умеренно тяжелая	Повышение активности АЛТ, ЩФ, уровня общего билирубина или МНО, госпитализация в связи с ЛПП (продление существовавшей госпитализации из-за ЛПП)
Тяжелая	Повышение активности АЛТ и/или ЩФ, уровень общего билирубина > 42 мкмоль/л и есть одно из следующего: <ul style="list-style-type: none"> • печеночная недостаточность (МНО $> 1,5$, асцит или энцефалопатия); • отказ другого органа вследствие ЛПП (почек или легких)
Фатальная или трансплантация	Смерть или трансплантация печени

Таблица 4. Степени тяжести ЛПП

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 ЛПП, способным вызвать острую псевдохирургическую симптоматику, относятся цитостатики, антидепрессанты, антиаритмические препараты. Фактором, способствующим переходу гепатита в хроническое состояние, является длительный прием ЛП [19].

2. Диагностика

2.1. Критерии установления диагноза

- В настоящее время клинический диагноз ЛППП остается диагнозом исключения и может быть установлен после рекомендации 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 ЛППП 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. Неинвазивные методы оценки фиброза (лабораторные расчетные методики, эластография) могут быть использованы при хронических ЛППП. Однако их данные следует трактовать как ориентировочные, поскольку эти методы не адаптированы для применения при ЛППП. [3, 9].

Согласно рекомендациям Международной рабочей группой экспертов, наличие ЛППП можно обсуждать, если на фоне приема препарата (БАДа и пр.) наблюдается:

- повышение активности АЛТ >2ВГН;
- или повышение уровня связанного билирубина > 2ВГН;
- или сочетание повышения активности АСТ, ЩФ и уровня общего билирубина (один из показателей > 2ВГН).

При этом необходимо учитывать наличие существующих заболеваний печени [21].

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

2.2 Физикальное обследование

Включает осмотр кожных покровов, перкуторное и пальпаторное исследование органов дыхания, пищеварения, сердечно-сосудистой и выделительной систем (то есть проводится полноценный

2.3. Лабораторная диагностика

- У лиц с подозрением на гепатоцеллюлярное либо смешанное ЛППП рекомендуется исключить острые вирусные гепатиты (А, В и С) и аутоиммунный гепатит при помощи стандартных серологических исследований и исследования на РНК и ДНК вирусных гепатитов [1, 3, 9].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: при оценке возможной ЛППП по шкале RUCAM (Приложение В) величина баллов ≥ 9 указывает на то, что корреляция между подозреваемым лекарством (препаратами) и ЛППП «весьма вероятна», 6–8 баллов – связь «вероятна», 3–5 баллов – «возможна», 1–2 балла – связь «маловероятна», а количество баллов ≤ 0 означает «исключение» возможности ЛППП при приеме данного ЛП.

- С целью дифференциальной диагностики АИГ-подобного ЛППП с аутоиммунным гепатитом (АИГ) рекомендуется тщательно собирать «лекарственный» анамнез у пациента, анализировать аутоиммунные индексы, наблюдать в динамике клинко-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 С (Уровень достоверности доказательств 1)

- В окончательный диагноз ЛППП рекомендуется включать название участвующего препарата, клинический тип ЛППП, острый или хронический вид ЛППП, показатель RUCAM и степень тяжести ЛППП [1, 3, 9].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 1)

- Диагностический алгоритм при ЛППП рекомендуется 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)

физикальный осмотр больного для констатации патологии печени и выявления или исключения возможной патологии со стороны других органов и систем)

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 1)

- Исследование крови на IgM к вирусу гепатита Е (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 С (Уровень достоверности доказательств 2)

- Рекомендуется обследование на острую инфекцию, вызванную цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) либо вирусом герпеса простого (ВПГ) при исключении распространенных вирусных гепатитов (А, В, С) либо при наличии клинических признаков, характерных для указанных заболеваний, например атипичного лимфоцитоза, лимфаденопатии [1, 3, 9].

2.4. Инструментальная диагностика

- У лиц с подозрением на лекарственный холестаз во всех случаях рекомендуется проводить визуализирующие исследования (УЗИ либо КТ, либо МРТ) органов брюшной полости с целью исключения патологии билиарного тракта и инфилтративных процессов [1, 3, 9].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 1)

- Проведение эндоскопической ретроградной холангиографии рекомендуется 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 С (Уровень достоверности доказательств 1)

- Выполнение биопсии печени рекомендуется рассмотреть в тех случаях, когда одной из возможных причин повреждения печени является аутоиммунный гепатит и предполагается проведение иммуносупрессивной терапии [1, 3].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 1)

- Биопсия печени рекомендуется при продолжающемся повышении уровня ферментов печени либо наличии признаков ухудшения функции

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 1)

- В соответствующих клинических случаях рекомендуется исключить наличие болезни Вильсона-Коновалова и синдрома Бадда-Киари [1, 3, 9].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 1)

- Выполнение серологических исследований на ПБЦ рекомендуется проводить пациентам с отсутствием явных признаков патологии билиарного тракта по результатам визуализирующих исследований органов брюшной полости [3].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 1)

печени, несмотря на отмену подозреваемого лекарственного средства [1, 3].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 1)

- Биопсия печени рекомендуется, если максимальный уровень АЛТ 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 С (Уровень достоверности доказательств 2)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 1)

- Биопсия печени рекомендуется при сохранении патологического уровня ферментов печени спустя 180 дней после отмены ЛС – для исключения хронического заболевания печени (ХЗП), не связанного с приемом ЛС, и/или диагностики хронического течения ЛПП [1, 3].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 2)

3. Лечение

3.1. Общие рекомендации по терапии ЛПП

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 печеночно-клеточной недостаточности (особенно быстро прогрессирующей), рекомендуется незамедлительно отменить подозреваемое (–ые) лекарственное (–ые) средство (–а) [1, 3].

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: 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 aminотрансфераз (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 рекомендуется 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)

- Рекомендуется отмена или не использование потенциально гепатотоксичного препарата во избежание риска обострения или рецидива основных заболеваний на фоне его приема.

3.2. Медикаментозное лечение

#N- ацетилцистеин (NAC)

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

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 2)

#L-карнитин

- Карнитин рекомендовано рассмотреть при ЛПП в силу описанных в исследованиях положительных эффектов.

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: Карнитин (природное вещество, родственное витаминам группы В) синтезируется в организме человека в достаточном объёме в присутствии в тканях поперечнополосатых мышц и печени. В исследовании с уча-

#Глицирризиновая кислота

- Глицирризиновая кислота не рекомендуется при ЛПП из-за отсутствия доказательств ее эффективности.

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: влияние глицирризиновой кислоты на течение ЛПП, хоть и представляется собой большой практический интерес, изучено недостаточно. Большинство работ,

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии. Если «виновный» препарат жизненно необходим пациенту, он должен быть отменен при развитии следующих признаков:

- а) АЛТ или АСТ сыворотки > 8 ВГН;
- б) АЛТ или АСТ > 5 ВГН в течение 2 недель и более;
- в) АЛТ или АСТ > 3 ВГН, билирубин > 2 ВГН или МНО > 1,5;
- г) АЛТ или АСТ > 3 ВГН, цитолиз сопровождается постепенно прогрессирующей слабостью, усталостью, симптомами желудочно-кишечной диспепсии и / или эозинофилией (> 5%) [1, 3].

- Назначение пациентам с ХЗП лекарственных средств, обладающих гепатотоксическим действием, рекомендуется базировать на оценке риска и пользы рассматриваемого вида лечения в каждом конкретном случае [1, 3].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 1)

- Не рекомендуется комбинировать два или более типа противовоспалительных и гепатопротекторных средства для лечения или профилактики ЛПП [1, 3].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

- При подозрении на ЛПП, вызванный парацетамолом, рекомендуется начать лечение N- ацетилцистеином (NAC) как можно раньше.

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: исходя из степени тяжести ЛПП, NAC рекомендуется назначать при 50–150 мг / кг / день в течение как минимум 3 дней [1, 3].

стием 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 0,5 г в/в или в/м 1 раз в день 10–14 дней [9].

посвященных данному аспекту использования экстракта солодки и глицирризиновой кислоты, 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 глицирризиновой кислоты при этой

патологии, ни одна из которых не отвечала современным требованиям доказательной ме-

дицины, что сделало невозможным вывод о его эффективности [23, 24].

#Силимарин

- Силимарин не рекомендуется при ЛПП из-за отсутствия доказательств его эффективности.

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: имеется ряд исследований эффективности силимарина при ЛПП, связанных с приемом винкристина, преднизолона, метотрексата, меркаптопурина, тиогуанина, такрина (лечение б.Альцгеймера), психотропных

и противотуберкулезных препаратов [24, 25]. Мета-анализ 14 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, два из которых включали пациентов с ЛПП, показал, что применение силимарина при ХЗП не приводит к значимому снижению активности трансаминаз, поэтому данный препарат не рекомендуется в лечении лекарственной гепатотоксичности [2].

#Адеметионин**

- Адеметионин рекомендуется рассмотреть при ЛПП, поскольку в ряде клинических исследований показана его эффективность у данной категории больных.

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: 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 [26]. Адеметионин может быть использован у пациентов с ЛПП химиотерапевтическими средствами при наличии цитолитического синдрома [26]. 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 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. [13,23]. Santini D. с соавторами исследовали эффективность адеметионина у 50 пациентов с ЛПП химиотерапевтическими средствами. Манзюк Л. В. с соавт. изучали влияние адеметионина на течение ЛПП, вызванных химиотерапевтическими средствами, у 19 пациентов с раками различной локализации. [26]. В исследовании Vincenzi V. и Daniele S. 78 больных с колоректальным раком дополнительно к основному курсу химиотерапии (капецитабин + оксалиплатин) получали бевацизумаб, а часть пациентов еще и адеметионин [26]. 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- орнитина L- аспарат

- L-орнитина L- аспарат рекомендован при ЛПП при наличии печеночной энцефалопатии [27].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: обладает детоксикационным действием, снижая повышенный уровень аммиака в организме, в частности, при заболеваниях печени. Действие препарата связано с его участием в орнитинном цикле мочевинообразования (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 ЛПП в случае наличия у пациентов печеночной энцефалопатии [27]. Ряд работ продемонстрировал его эффективность при отравлении психотропными средствами (барбитурат, бензодиазепин) [24]. Способ применения: Внутрь, после еды, по 1 пакетике гранулята, предварительно растворенного в 200 мл жидкости, 2–3 раза в сутки. Внутривенно, обычно – 20 г (4 ампулы), при печеночной энцефалопатии, в зависимости от степени тяжести состояния – до 40 г (8 ампул) в сутки; максимальная скорость инфузии – 5 г/ч.

#Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)**

- Урсодезоксихолевую кислоту рекомендуется рассмотреть при ЛПП, поскольку в ряде клинических исследований показана ее эффективность у данной категории больных.

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: имеются сообщения об эффективности УДХК в лечении холестатического

и смешанного вариантов ЛПП, развившихся вследствие приема метотрексата, флутамида (антиандрогенное противоопухолевое средство), флувастатина и других препаратов. В рекомендациях EASL приводятся данные об эффективности УДХК в лечении двух третей случаев холестатических ЛПП [28, 29]. При цитолитическом синдроме, развившемся на фоне приема статинов, назначение препаратов УДХК приводило к нормализации биохимических проб печени и положительной динамике в структуре печени (уменьшение индекса гистологической активности, нормализация диаметра портальных трактов,

уменьшение их фиброза и инфильтрации лимфоцитами, отсутствие перипортальных некрозов, гиперплазии ретикуло-эндотелиальной системы, уменьшение признаков холестаза) по данным морфологического исследования [30, 31]. Ряд работ продемонстрировал эффективность УДХК в лечении ЛПП после трансплантации печени и при проведении иммуносупрессивной терапии, однако, необходимы крупные высококачественные исследования [24]. Рекомендуемый режим применения УДХК: 13–15 мг/кг в сутки в 2–3 приема, возможен длительный многомесячный прием до разрешения явлений повреждения печени [9].

#Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ)

- Эссенциальные фосфолипиды рекомендуется рассмотреть при ЛПП, поскольку в ряде клинических исследований показана их эффективность у данной категории больных.

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: использование ЭФЛ (2С) при ЛПП противотуберкулезными средствами упоминается в систематическом обзоре Liu Q. с соавт. [32]. 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 [24, 33]. 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 назначение препарата внутрь с первого дня лечения, если нет возможности парентерального введения [9].

Препараты янтарной кислоты

- Препараты янтарной кислоты рекомендуется рассмотреть при ЛПП, поскольку в ряде клинических исследований показана их эффективность у данной категории больных.

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: имеются исследования применения #комплексного препарата янтарной кислоты** (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). При ЛПП на фоне доцетаксела, эрлотиниба, гемцитабина, иматиниба, иринотекана, паклитаксела, сорафениба, топотекана, винорелбина (онкология). Согласно клиническим рекомендациям Общества специалистов

поддерживающей терапии в онкологии [23] определены препараты, требующие профилактического применения данного препарата на основе янтарной кислоты: доцетаксел, эрлотиниб, гемцитабин, иматиниб, иринотекан, паклитаксел, сорафениб, топотекан, винорелбин. Режим введения 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 для лечения и профилактики ЛПП, индуцированных противотуберкулезными препаратами: 400 мл внутривенно 1 раз в сутки в течение 10 дней [9].

#Таурин

- Таурин рекомендуется рассмотреть при ЛПП, поскольку в ряде клинических исследований показана их эффективность у данной категории больных.

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: 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, антиоксидант-

ные и гепатопротекторные свойства позволяют рассматривать таурин в качестве средства для профилактики и лечения СУР2Е1-ассоциированных повреждений печени, в т.ч. при передозировке парацетамола [34]. Показано, что в дозе 1000 мг/сут в течение месяца таурин может быть использован для профилактики и лечения ЛПП у пациентов, получающих противотуберкулезную терапию [35]. В ряде исследований продемонстрирована возможность применения таурина в качестве гепатопротектора у пациентов с онихомикозом, получающих терапию противогрибковыми препаратами [36].

#Гидролизат плаценты человека

- Гидролизат плаценты человека рекомендуется рассмотреть при ЛПП, поскольку в ряде

клинических исследований показана их эффективность у данной категории больных.

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: биологически активные вещества и факторы роста, находящиеся в гидролизате плаценты человека, стимулируют регенерацию (пролиферацию) гепатоцитов, процессы детоксикации, снижают отложение липидов и холестерина в печеночных клетках, повышают активность тканевого дыхания, активизируют обмен веществ в печени, снижают интенсивность развития соединительной ткани в печени. Имеются работы по изучению применения гидролизата плаценты при лекарственных гепатитах, развившихся при

лечении вирусных гепатитов В и С [37, 38, 39]. В парацетамоловой модели острого отравления применение гидролизата плаценты приводило к нормализации уровня креатинина, уменьшению жировой инфильтрации печени и повреждению паренхимы, стимуляции регенерации гепатоцитов [40]. Способ применения: в/м – по 2 мл в сутки. В зависимости от тяжести заболевания частота введения может быть 2–3 раза в сутки. В/в капельно – 4 мл препарата растворить в 500 мл 5% раствора декстрозы и вводить через локтевую вену в течение 1.5–2 ч. Инъекции проводятся ежедневно, курс лечения – 2–3 нед.

Глюкокортикостероиды (ГКС)

- ГКС рекомендуются в случаях подозрения на аутоиммуноподобный фенотип ЛПП.

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: при подозрении на аутоиммунный фенотип ЛПП дифференцировать истинный лекарственно-индуцированный АИГ можно лишь

оценкой варианта ответа на терапию ГКС и динамическое наблюдение [9], при этом аутоиммуноподобное ЛПП после отмены ГКС не рецидивирует в отличие от истинного АИГ. #Преднизолон** назначается в дозе 20–40 мг/сутки с последующим постепенным снижением дозы после нормализации биохимических показателей в течение 6 мес. [9].

3.3. Хирургическое лечение

Трансплантация печени

- Трансплантация печени рекомендуется 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 единственным методом лечения, способным спасти жизнь больного, может быть трансплантация печени [2, 9].

4. Лекарственные поражения печени у беременных

4.1. Эпидемиология ЛПП у беременных

Не менее 80–90% женщин принимают различные ЛС во время беременности по назначению врача и без врачебного назначения [41]. Согласно результатам российского исследования «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных»,

среднее количество одновременно назначенных препаратов составляет 3,8 (от 0 до 16), а в I триместре – 3,2 (от 0 до 10) [42]. В связи с этим в клинической практике нарастает актуальность гепатотоксичности ЛС у беременных женщин.

4.2. Этиология и патогенез ЛПП у беременных

Теоретически любое ЛС является потенциально опасным для печени беременных, поскольку функциональная нагрузка на нее в этот период существенно возрастает. В связи с изменением функционирования печени и других органов и систем, гипоальбуминемией, вызванной эффектом «разведения», склонностью к развитию внутрипеченочного и внепеченочного холестаза, нарушающего выведение ЛС и их метаболитов, появлением дополнительного плацентарного «круга кровообращения», у беременных заметно изменяется фармакокинетика ЛС [41, 43]. К особой группе риска по развитию лекарственных поражений печени следует отнести пациенток с экстракорпоральным оплодотворением (ЭКО), так как данная процедура подразумевает под собой большую лекарственную, в том числе гормональную, нагрузку [44].

Лекарственная терапия может спровоцировать развитие и специфической патологии печени у беременных, такой как гестоз и внутрипеченочный холестаз беременных, а также усугубить

выраженность их клинических проявлений и последствий. Установлено, что потенциально фатальное осложнение, наблюдаемое у беременных, – острый жировой гепатоз беременных, в 21% случаев ассоциируется именно с приемом ряда ЛС, включая поливитаминно-минеральные комплексы, препараты железа, кальция и пр. [45]. Вместе с тем, как минимум, в 4,3% случаев острый лекарственный гепатит с гепатоцеллюлярным механизмом повреждения обусловлен приемом половых гормонов. Роль гормональных препаратов в развитии ЛПП у беременных обусловлена еще и тем фактом, что они способствуют нарушению желчевыделения, а, следовательно, задержке в печени токсичных метаболитов [46].

Развитие ЛПП определяется многими факторами: дозой препарата, продолжительностью его приема, концентрацией в сыворотке крови, возрастом больных (дети и старшие возрастные группы более чувствительны к лекарствам), генетическими факторами, одновременным приемом нескольких

ЛС, предшествующими заболеваниями печени, нарушением функции почек, сердечно-сосудистой системы и др. [41, 46]. По данным Ереминой Е. Ю. наиболее высокая активность трансаминаз отмечалась у женщин, принимающих одновременно более 6 наименований ЛС. Особенно у пациенток, в схемы лечения которых входили гормональные препараты (дюфастон, утрожестан) в сочетании с поливитаминно-минеральными комплексами. Именно

4.3. Клиническая картина ЛПП у беременных

Различные клинические варианты ЛПП, независимо от наличия беременности, начиная от субклинических форм, таких как стеатоз и малоактивный лекарственный гепатит, до фульминантной печеночной недостаточности, описаны приблизительно для 1200 ЛС. И это могут быть как прямые гепатотоксические эффекты (цитолитический, холестатический или смешанный механизм ЛПП), так и реакция идиосинкразии, характеризующаяся индивидуальной непереносимостью ЛС вследствие иммуноопосредованных воспалительных реакций

4.4. Диагностика ЛПП у беременных

ЛПП у беременных могут иметь самую разнообразную клиническую картину, и их довольно сложно дифференцировать, поскольку требуется проведение значительного объема диагностических исследований за короткий срок. К тому же, часть высокоинформативных исследований, таких как КТ, МРТ, ЭРПХГ, иногда даже – ЭГДС, невозможно или

4.5. Лечение ЛПП у беременных

- Лечение беременной с ЛПП рекомендуется осуществляться совместно гастроэнтерологом/терапевтом, акушером-гинекологом и клиническим фармакологом с детальным мониторингом (в ряде случаев – ежедневном) функций печени, почек, системы гемостаза и состояния плода [46].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: для построения оптимальной тактики лечения беременной с ЛПП принципиально важным является определение основного механизма токсического действия ЛС на печень: прямого гепатотоксического, токсического действия метаболитов ЛС, идиосинкразии или иммуноаллергического с последующим выбором метода лекарственной коррекции ЛПП: терапия преднизолоном, адеметионином, УДХК и пр.

- Предпочтительным способом родоразрешения беременных с ЛПП является кесарево сечение (с учетом высокого риска кровотечения вследствие коагулопатии) под перидуральной анестезией (с учетом гепатотоксичности анестетиков, применяемых для общей анестезии).

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

- Лечение ЛПП рекомендуется продолжить у родившей женщины и в послеродовом периоде (в родовспомогательном учреждении, а затем в амбулаторных условиях у гастроэнтеролога или терапевта).

в данной категории пациенток чаще всего выполнялось прерывание беременности по медицинским показаниям и преждевременное родоразрешение [46].

Выделить конкретный препарат, ответственный за ЛПП у беременной в условиях полипрагмазии, чрезвычайно сложно. Данные о безопасности ЛС во время беременности основаны, как правило, на результатах экспериментальных исследований, которые не всегда подтверждаются в клинической практике [42].

печени на ЛС, либо образования высокотоксичных метаболитов ЛС в процессе биотрансформации [46].

Особенностью ЛПП у беременных является длительная асимптомность или малосимптомность клиники, манифестация на стадии выраженных нарушений функций печени. Наиболее тяжелое течение ЛПП отмечается в III триместре беременности. Оно характеризуется прогрессирующим ростом показателей печеночного цитолиза и высоким риском осложнений беременности, что в ряде случаев требует преждевременного родоразрешения [46].

нежелательно проводить в период беременности. В этих случаях могут помочь общие принципы диагностики ЛПП, к которым прежде всего относятся тщательное изучение лекарственного анамнеза, как минимум, в течение 3 месяцев, и исключение иного генеза поражения печени (вирусного, аутоиммунного гепатита, наследственных гепатозов) [46].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: следует учитывать, что в раннем послеродовом периоде в течение нескольких дней может отмечаться продолжающийся рост активности показателей печеночного цитолиза. Сведения о женщине, перенесшей ЛПП в период беременности, должны быть активно переданы в амбулаторно-поликлиническое учреждение (обычно – по месту жительства).

- На период лечения ЛПП кормление ребенка грудью не рекомендуется или противопоказано – в зависимости от применяемых ЛС.

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

- После завершения кормления ребенка грудью рекомендуется проведение комплексного обследования женщины на предмет формирования хронического лекарственного гепатита или иной хронической патологии гепатобилиарной системы, индуцированной ЛС в период беременности (аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза печени, желчнокаменной болезни и др.).

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: поскольку в настоящее время отсутствуют данные об отдаленных последствиях перенесенных ЛПП, в том числе во время беременности, но существует вероятность их

хронизации, особенно при иммуноаллергическом механизме ЛПП, динамическое наблюдение за женщиной следует продолжить до полной

нормализации показателей функционального состояния печени (чаще – активности трансаминаз).

5. Профилактика ЛПП

- Для пациентов с существующим ХЗП или множественными факторами риска поражения печени рекомендуется тщательно подходить к выбору лекарственного 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 В (Уровень достоверности доказательств 1)

- Рекомендуется предупреждать пациентов о необходимости сообщения лечащему врачу о приеме ФДД, также следует предоставлять пациентам информацию о том, что пищевые добавки не проходят столь тщательные проверки на безопасность и эффективность, как рецептурные и даже нерцеписурные лекарственные средства [1, 3].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 1)

- Рекомендуется применять различные стратегии и методы для управления рисками развития ЛПП, включая идентификацию пациентов с высоким риском, отмену препаратов, снижение дозировки ЛС, 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 ЛПП наиболее обоснованным представляются рекомендации японских исследователей Т. Kazuto и S. Yukihiro, 2008 (приложение Б4) [1].

- Рекомендуется назначать препараты в соответствии с показаниями при строгом соблюдении принципов совместимости и несовместимости лекарственных средств. Необходимо повышать грамотность специалистов и населения о возможности рисков ЛПП, о потенциальной гепатотоксичности ЛС, в том числе растительных препаратов, БАДов, продуктов для здоровья и пр. [1, 3].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 1)

- Рекомендуется использование врачами и пациентами ресурсов интерактивных веб-сайтов,

Профилактика ЛПП у беременных

- Назначение любой лекарственной терапии беременным рекомендуется только при наличии строгих индивидуальных медицинских показаний, а ее ожидаемая польза должна превалировать над возможным риском для здоровья самой женщины и плода.

таких как HераTox и LiverTox, создание, развитие и совершенствование которых будет способствовать лучшему пониманию ЛПП медицинским персоналом и общественностью и должно быть активно использовано в клинической практике и научных исследованиях [1, 3].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: специфические алгоритмы контроля биохимических показателей печени при назначении лицам с установленной ХЗП лекарственных средств, обладающих гепатотоксичностью, отсутствуют. Инструкции по применению лекарственных средств часто 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].

- Рекомендуется контролировать уровень биохимических показателей состояния печени в сыворотке крови с интервалом 4–6 недель, особенно в течение первых 6 месяцев лечения лекарственным средством, обладающим гепатотоксичностью [1, 3].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 2)

- Для минимизации риска повторного ЛПП врач, выявившему побочную реакцию на препарат, рекомендуется в обязательном порядке 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: 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.

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: терапию следует проводить только теми препаратами, которые допустимы для соответствующего срока беременности. При клинически обоснованной необходимости

применения ЛС, потенциально небезопасных для беременной, течения беременности и плода, женщина должна быть подробно информирована о необходимости медикаментозной терапии и её возможных последствиях.

- При назначении медикаментозной терапии беременным рекомендуется избегать полипрагмазии, которая увеличивает риск нежелательных побочных реакций и ЛПП.

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: при назначении столь распространенной в настоящее время профилактической терапии витаминами и микроэлементами в каждом конкретном случае следует придерживаться принципа «наличия строгих показаний» в каждом конкретном случае, а также соблюдать этапность их применения, предусматривающую их последовательное назначение с учетом срока гестации и индивидуальных потребностей женщины.

- Любое назначение ЛС беременной рекомендуется осуществляться с учетом особенностей фармакокинетики ЛС у данной категории пациентов. При этом следует руководствоваться принципом назначения минимально эффективной дозы на минимальный промежуток времени.

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 2)

- При проведении медикаментозной терапии беременной женщине рекомендуется постоянный контроль состояния пациентки с особым вниманием на функционирование печени.

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: мониторинг функционального состояния печени, включающий в себя, как минимум, исследование активности сывороточных трансаминаз (АлАТ и АсАТ), щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы и уровня билирубина, должен осуществляться в динамике в течение всего срока использования любого ЛС, растительного препарата или БАД.

6. Организация оказания медицинской помощи

Организация оказания медицинской помощи больным с ЛПП проводится на основании: Приказа от 12 ноября 2012 г. N906н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Гастроэнтерология» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Зарегистрировано в Минюсте России 21 января 2013 г. N2664).

Медицинская помощь оказывается поэтапно:

- Амбулаторный этап: сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, лабораторные и инструментальные методы обследования (клинический и биохимический анализы крови, УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС и др.).
- Стационарный этап: госпитализация больных ЛПП рекомендована для проведения диагностики в неясных случаях для уточнения причины поражения печени (если необходимые

исследования не могут быть проведены амбулаторно), для интенсивной терапии при выраженном цитолитическом синдроме (достижении уровня печёночных трансаминаз >10 норм), прогрессирующей печеночно-клеточной недостаточности, печеночной энцефалопатии, для решения вопроса о трансплантации печени.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: в большинстве случаев наблюдение и лечение больных ЛПП проводится в амбулаторных условиях.

- Амбулаторный этап: проведение лечения, наблюдение (в том числе диспансерное), профилактика обострений, реабилитация. Лечение заболевания, по поводу которого пациент принимал ЛП, вызвавший развитие ЛПП.

7. Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества медицинской помощи должны соответствовать Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 мая 2017 года N203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» (табл. 5).

Таблица 5. Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества оказания медицинской помощи	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Полное обследование для выявления возможных причин поражения печени с применением рекомендуемых методов	A	1
2	Проведение лечения с использованием рекомендованных методов и медикаментов, с учетом их доказательной базы	A	1
3	Снижение клинико-биохимической активности заболевания (снижение выраженности цитолиза, холестаза, восстановление функционального состояния печени)	A	1

Литература | References

1. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. Yue-cheng Yu, Yi-min Mao et al. *Hepatology* (2017) 11:221–241. DOI 10.1007/s12072-017-9793-2.
2. Галимова С. Ф. Лекарственные поражения печени (часть 1) // Трансплантология. 2011. № 1, С. 13–21
Galimova S. F. Medicinal lesions of the liver (part 1). Transplantology. 2011, No 1, pp. 13–21
3. *Chalasanani 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.
Ivashkin V. T. Diseases of the liver and biliary tract. Moscow. Publishing house “M-Vesti”, 2002, 416 p.
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.*
Ivashkin V. T., Baranovsky A. Yu., Reichelson K. L. et al. Drug-induced liver damage (clinical recommendations for doctors). Moscow, 2019, 57 P.
10. *Байкова И.Е., Никитин И. Г. Лекарственное поражение печени. РМЖ. 2009;1:4–10.*
Baykova I. E., Nikitin I. G. Drug-induced liver injuries. RMJ. 2009;1:4–10 (In Rus.).
11. *Буеверов А. О. Лекарственные поражения печени // РМЖ. 2012. № 3. – С. 107*
Bueverov A. O. Drug-induced liver damage. RMZ. 2012, No 3, 107 p.
12. *Licata A. Adverse drug reactions and organ damage: The liver. Eur J Intern Med, 2016, 28:9–16*
13. *Bjornsson E. S. Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. Semin Liver Dis, 2014, 34(2): 115–122.*
14. *Hillman L, Gottfried M, Whittsett 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.*
15. *Hoofnagle JH, Serrano J, Knoblen JE, et al. LiverTox: a website on drug-induced liver injury. Hepatology. 2013;57(3):873–874.*
16. *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).*
17. *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.*
Reichelson K. L., Palgova L. K., Kondrashina E. A. et al. Medicinal lesions of the liver. Clinical recommendations for doctors. SPb. 2017, 116 p.
18. *Naga P. Chalasanani, 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.*
19. *Полунина Т. Е. Лекарственные поражения печени // РМЖ. «Медицинское обозрение». –2018. – № 7(1). С. 7–12*
Polunina T. E. Drug-induced liver injury. RMJ. Medical Review. 2018, no. 7(1), pp. 7–12.
20. Методические рекомендации по применению Vision International people group для оптимизации рациона питания и поддержания здоровья человека. М.,–2010.–296с.
Guidelines for the use of Vision International people group to optimize the diet and maintain human health. Moscow, 2010, 296p.
21. *Aithal G. P., Watkins P. B., Andrade R. J. et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. Review // Clin.Pharmacol. Ther. 2011. Vol.89. № 6. P. 806–815.*
22. *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.*
Clinical recommendations for the correction of hepatotoxicity induced by antitumor chemotherapy. Moscow, 2014.
23. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности индуцированной противоопухолевой химиотерапией. М., 2014.
24. *Матвеев А. В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени. Симферополь: ИТ «АРИАЛ». 2013. с. 382.*
Matveev A. V. Hepatoprotectors. Analysis of international studies on drugs of the group of drugs for the liver. Simferopol. IT “ARIAL”. 2013, 382 P.
25. *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.*
26. *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.*
27. *Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Алексеенко С. А. и соавт. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;172(12): 3–23. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-3-23.*
Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Alekseenko S. A., Bueverov A. O. et al. Russian Consensus “Hyperammonemia in Adults”. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019;172(12): 4–23. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-4-23
28. *Beuers U, Boberg KM., Chapman RW et al. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol, 2009, 51(2): 237–267.*

29. *Nathwani RA, Kaplowitz N.* Drug hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*, 2006, 10: 207–217
30. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А., Морозов И. А., Шепелева С. Д. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии и при лечении статинами // *Терапевтический архив*. 2003; 8: 51–55.
Lazebnik L. B., Zvenigorod L. A., Morozov I. A., Shepeleva S. D. Clinical and morphological changes in the liver with atherogenic dyslipidemia and with statins. *Therapeutic Archive*. 2003; 8: 51–55.
31. Л. А. Звенигородская, Л. Б. Лазебник, Е. А. Черкашова, Л. И. Ефремов. Стафиновый гепатит. Трудный пациент. 2009. – № 4–5. – с. 44–49.
Zvenigorodskaya L. A., Lazebnik L. B., Cherkashova E. A., Efremov L. I. Statin hepatitis. *Difficult patient*. 2009, No. 4–5, pp. 44–49.
32. *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
33. *Gurevich V, Bondarenko B, Gundermann KJ.* Polyunsaturated phospholipids increase the hypolipidemic effect of lovastatin. *Eur J Int Med*. 1997;(8):13–8.
34. Горецкая М. В., Шейбак В. М. Гепатопротекторные свойства таурина при интоксикации парацетамолом // *Известия Национальной академии наук Белоруссии*. 2013. № 3. С. 96–101.
Goretskaya M. V., Sheybak V. M. Hepatoprotective properties of taurine with paracetamol intoxication. *News of the National Academy of Sciences of Belarus*. 2013, No. 3, pp. 96–101.
35. Королева М. В. Возможности патогенетической терапии лекарственного поражения печени при туберкулезе. *Журнал Инфектологии* 2014; Том 6, № 3.
Koroleva M. V. Possibilities of pathogenetic therapy of drug damage to the liver with tuberculosis. *Journal of Infectology*, 2014, Volume 6, No. 3.
36. Ших Е. В., Сизова О. С., Махова А. А. Возможности применения гепатопротекторов в комбинированной терапии онхомикозов // *РМЖ* 2014; № 6: 1–6.
Shikh E. V., Sizova O. S., Makhova A. A. Possibilities of using hepatoprotectors in combination therapy of onychomycosis. *RMZ*. 2014;(6):1–6.
37. 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.
Paltsev A. I., Yeremenko A. A., Torgashov M. N. Hepatoprotective role of placenta hydrolisat – laennec in the treatment of patients with viral and parasitic liver diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;(11):94–99. (In Russ.)
38. Рекомендации НОГР по применению гидролизата человеческой плаценты при заболеваниях печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. Выпуск 136, № 12 2016 г. – с. 75–77.
- Minushkin O. N., Maksimov V. A., Paltsev A. I., Saifutdinov R. G., Chernyshev A. L., Gromova R. A., Gusakova E. V., Radchenko V. G., Lazebnik L. B.* Recommendations for the use of human placenta hydrolysate in liver diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;(12):75–77. (In Russ.)
39. 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.
Minushkin O. N., Maslovsky L. V., Zverkov I. V. et al. “Laennec” in the treatment of certain liver diseases. *Effective pharmacotherapy*. 2008, No. 1, pp. 30–34.
40. Громова О. А., Торшин И. Ю., Минушкин О. Н., Диброва Е. А., Каримова И. М., Кустова Е. В. Об эффективности и молекулярных механизмах действия препарата «Лаеннек» в лечении патологических состояний печени, связанных с отложением железа в печени. *Медицинский журнал Дело Жизни*. 2015. – № 1(1). – с. 44–51.
Gromova O. A., Torshin I. Yu., Minushkin O. N. et al. On the effectiveness and molecular mechanisms of action of the drug “Laennec” in the treatment of pathological liver conditions associated with iron deposition in the liver. *The Medical Journal of Life*. 2015, No. 1 (1), pp. 44–51.
41. Еремина Е. Ю. Патология органов пищеварительной системы у беременных. Lambert Academic Publishing, Германия. 2011.
Eremina E. Yu. Pathology of the digestive system in pregnant women. Lambert Academic Publishing. Germany. 2011.
42. Ткачева О. Н., Бевз А. Ю., Ушкалова Е. А., Чухарева Н. А. Первое всероссийское фармакоэпидемиологическое исследование «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных»: основные результаты. *Акушерство и гинекология*. 2011. № 4. С. 112–117.
Tkacheva O. N., Bevz A. Yu., Ushkalova E. A., Chukhareva N. A. The first all-Russian pharmacoepidemiological study “Epidemiology of the use of drugs in pregnant women”: the main results. *Obstetrics and gynecology*. 2011, No. 4, pp. 112–117.
43. Drug Interaction Studies—Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling. URL: <http://www.fda.gov/cder/guidance/6695.dft.htm>.
44. *Marschall H. U., Wagner M., Zollner G., Trauner M.* Clinical hepatotoxicity. Regulation and treatment with inducers of transport and cofactors. *Molecular pharmacology*. 2007. V. 4. P. 895–910.
45. *Bjornsson E., Jerlstad P., Bergqvist A., Olsson R.* Fulminant drug-induced hepatic failure leading to death or liver transplantation in Sweden. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2005. V. 40. P. 1095–1101.
46. Еремина Е. Ю., Герасименко А. В., Герасименко И. В. Лекарственные поражения печени у беременных // *Медицинский альманах*. 2013. № 1 (25). С. 55–59.
Eremina E. Yu., Gerasimenko A. V., Gerasimenko I. V. Drug-induced liver damage in pregnant women. *Medical almanac*. 2013, No. 1 (25), pp. 55–59.

Приложение А

Приложение А1.

Состав рабочей группы

Председатель рабочей группы: Лазебник Л. Б., вице-президент РНМОТ, Президент НОГР, член президиума Общества врачей России, член президиума Национальной медицинской палаты, д.м.н., профессор, профессор кафедры поликлинической терапии

Секретарь рабочей группы: Голованова Е. В., профессор кафедры поликлинической терапии, д.м.н.

Члены рабочей группы:

Алексеев С. А., зав. каф. госпитальной терапии, д.м.н., профессор

Арямкина О. Л., зав. кафедрой внутренних болезней, д.м.н., профессор

Бакулин И. Г., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С. М. Рысса, д.м.н., профессор

Бакулина Н. В., зав. кафедрой внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, д.м.н., профессор

Барановский А. Ю., главный гастроэнтеролог Северо-Западного Федерального округа России, руководитель научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии; Председатель общества гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов; д.м.н., профессор

Бондаренко О. А., врач-клинический фармаколог

Варганова А. Н., врач-клинический фармаколог

Волкова Т. В., врач-клинический фармаколог

Вологжанина Л. Г., доцент кафедры факультетской терапии № 2 с курсом курортологии и немедикаментозной терапии, к.м.н.

Волчегорский И. А., зав. кафедрой фармакологии, д.м.н., профессор

Демичева Т. П., доцент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии, к.м.н.

Долгушина А. И., зав. кафедрой госпитальной терапии и диетологии, д.м.н.

Маев И. В., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, д.м.н., профессор, академик РАН

Минушкин О. Н., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии, д.м.н., профессор

Райхельсон К. Л., профессор научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, д.м.н.

Смирнова Е. Н., зав. кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии, д.м.н., профессор

Тарасова Л. В., профессор кафедры внутренних болезней, д.м.н.

Хлынова О. В., зав. кафедрой госпитальной терапии, д.м.н., профессор, член-корр. РАН

Цыганова Ю. В., ассистент кафедры факультетской и госпитальной терапии, к.м.н.

Все члены рабочей группы заявили об отсутствии конфликта интересов.

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.;
- Приказа Минздрава России от 28.02.2019 N103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» (Зарегистрировано в Минюсте России 08.05.2019 N54588).

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 рейтинговыми шкалами (прил.1, 2, 3)

Приложение 1.

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1.	Систематические обзоры исследований с контролем референтным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2.	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3.	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Приложение 2.

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1.	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2.	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3.	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль»
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Приложение 3.

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

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.

Целевая аудитория: настоящие рекомендации разработаны для практических врачей первичного звена здравоохранения (врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов) с целью систематизации имеющихся данных по лекарственным поражениям печени, их диагностике, лечению и профилактике.

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 будущем в надлежащее время.

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

Порядок пересмотра рекомендаций – один раз в три года.

Приложение А3.

Связанные документы

- Федеральный Закон 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.;
- Приказ Минздрава России от 28.02.2019 N103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» (Зарегистрировано в Минюсте России 08.05.2019 N54588);
- Приказ от 12 ноября 2012 г. N906н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Гастроэнтерология» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Зарегистрировано в Минюсте России 21 января 2013 г. N2664);
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 мая 2017 года N203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

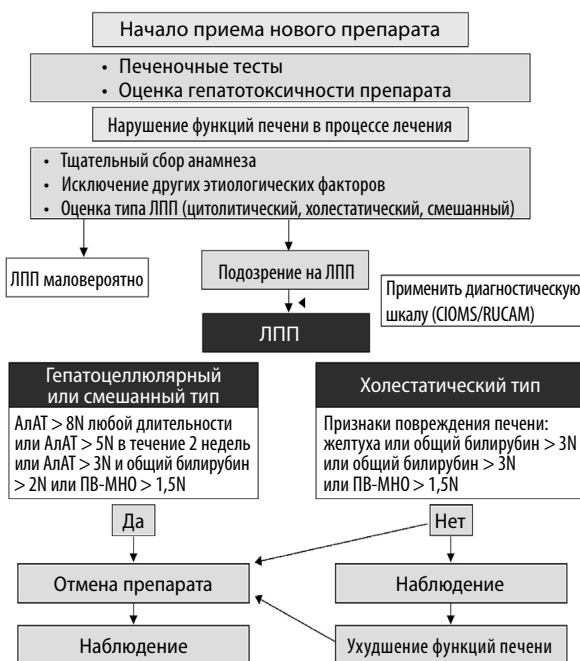
Приложение Б1. Алгоритм действий врача при подозрении на ЛПП



Приложение Б2. Варианты действий врача при выявлении ЛПП:

1. Полная отмена препарата – *дэмеджер* (англ. damage – повреждение) до восстановления функций печени;
2. Замена препарата на нетоксичный аналог;
3. Продолжение приема препарата по жизненным показаниям под прикрытием препаратом с гепатопротективными свойствами;
4. При легкой и умеренной степени ЛПП – ведение пациента осуществляется **амбулаторно**;
5. **Госпитализация** показана при тяжелой степени ЛПП, печеночно-клеточной недостаточности, коморбидности, неблагоприятном прогнозе.

Приложение Б3. Алгоритм ведения пациентов с ЛПП (Т. Kazuto и S. Yukihiro, 2008)



Приложение В. Информация для пациента

В случае необходимости или собственного желания пациента приема каких либо лекарственных препаратов, в том числе, фитопрепаратов, а также БАДов, фитодобавок и т.д., необходимо проконсультироваться с врачом. Самостоятельный прием подобного рода медикаментов и пищевых добавок может быть очень опасным. Самостоятельное изучение инструкции по применению лекарственных средств часто не оказывает помощи пациенту в этом вопросе, поскольку этот документ может содержать неполную либо непонятную для некомпетентного в медицине лица информацию.

Также необходимо консультироваться с врачом при необходимости приема одновременно нескольких лекарственных препаратов, поскольку эта ситуация усиливает риск развития лекарственного

поражения печени. Необходимо помнить, что потенциально смертельным вследствие развития острой печеночной недостаточности может стать прием больших доз такого широко распространенного жаропонижающего препарата, как парацетамол.

Следует незамедлительно сообщать о развитии любых симптомов, появившихся на фоне или вскоре после приема новых лекарственных средств или биодобавок. Должны особенно насторожить следующие симптомы: желтое окрашивание склер, ощущение боли/дискомфорта в животе, тошнота/рвота, зуд кожных покровов, появление светлого кала и темный цвет мочи, лихорадка, выраженная слабость. Самолечение в случаях появления симптоматики недопустимо и может быть очень опасным.

Приложение Г. Шкалы

Критерии	RUCAM					
	Гепатоцеллюлярный			Холестатический либо смешанный		
Тип ферментативного нарушения	Первоначальная длительность применения препарата, дней	Последующая длительность применения препарата, дней	Пациенты	Первоначальная длительность применения препарата, дней	Последующая длительность применения препарата, дней	Пациенты
Промежуток времени						
От начала приема препарата	5–90	1–15	2	5–90	1–90	2
	< 5, > 90	> 15	1	< 5, > 90	> 90	1
После отмены препарата	<15	>15	1	<30	>30	1
Течение заболевания	Различие между максимальным уровнем АЛТ и ВГН			Различие между максимальным уровнем ЩФ (либо билирубина) и ВГН		
	Снижение >50% за 8 дней		3	Снижение >50% за 180 дней		2
	Уменьшение >50% за 30 дней		2	Уменьшение < 50% за 180 дней		1
После отмены препарата	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

Шкала RUCAM

Примечания:
а – группа I: ВГА, ВГВ, ВГС (острый), билиарная обструкция, алкоголизм, недавно перенесенная гипотензия («шоковая печень»);
б – группа II: ЦМВ, ВЭБ, герпесвирусная инфекция.

шкала RUCAM
(продолжение)

Критерии	RUCAM					
	Гепатоцеллюлярный			Холестатический либо смешанный		
Тип ферментативного нарушения	Первоначальная длительность применения препарата, дней	Последующая длительность применения препарата, дней	Пациенты	Первоначальная длительность применения препарата, дней	Последующая длительность применения препарата, дней	Пациенты
Длительность применения препарата						
Применение других лекарственных средств	Препарат, в отношении действия которого имеются другие доказательства (например, положительная проба с повторным назначением препарата)			Препарат, в отношении действия которого имеются другие доказательства (например, положительная проба с повторным назначением препарата)		
			-3			-3
Другие причины						
	Все причины из групп Ia и Ib исключены		2	Все причины из групп Ia и Ib 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
Ранее полученные данные						
	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