

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра общей врачебной практики

Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии

**Н.Н. Силивончик, А.Г. Захаренко**

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ  
В ТАБЛИЦАХ**

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО  
2021

УДК 616.36:615.065(075.9)

ББК 54.13я73

С 36

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия  
НМС государственного учреждения образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
протокол № 8 от 28.12.2020

**Авторы:**

*Силивончик Н.Н.*, профессор кафедры общей врачебной практики БелМАПО,  
д.м.н.

*Захаренко А.Г.*, заведующий кафедрой клинической фармакологии и  
фармакотерапии БелМАПО, к.м.н., доцент

**Рецензенты:**

*Цыркунов В.М.*, профессор кафедры инфекционных болезней учреждения  
образования «Гродненский государственный медицинский университет»,  
доктор медицинских наук, профессор

*Кафедра* общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК  
учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы  
народов медицинский университет»

**Силивончик, Н.Н.**

С 36

Лекарственные поражения печени в таблицах: учеб.-метод.  
пособие /Н.Н. Силивончик, А.Г. Захаренко. – Минск: БелМАПО,  
2021. – 33 с.

ISBN 978-985-584-546-2

Учебно-методическое пособие содержит основные положения (эпидемиология, факторы риска, фенотипы лекарственных поражений печени, лекарственных средствах, наиболее часто вызывающих поражение печени, принципы диагностики и ведения пациентов), основанные на международных согласительных документах (Клиническое руководство Европейского общества по изучению печени, 2019, Клинические рекомендации для врачей, Российская Федерация, 2019; Клиническое руководство Американского колледжа гастроэнтерологов, 2014; Рекомендации Китайского общества гепатологов, 2017).

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальности «Общая врачебная практика», повышения квалификации врачей общей врачебной практики, врачей-терапевтов, клинических ординаторов, врачей-интернов.

УДК 616.36:615.065(075.9)

ББК 54.13я73

**ISBN 978-985-584-546-2**

© Силивончик Н.Н., Захаренко А.Г., 2021

© Оформление БелМАПО, 2021

## СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
1. Виды лекарственных поражений печени. Общая характеристика лекарственных средств и средств альтернативной медицины в качестве причин гепатотоксических событий	6
2. Факторы риска лекарственных поражений печени	11
3. Клинические проявления и диагноз	13
4. Фенотипы лекарственного поражения печени	17
5. Тактика при подозрении на лекарственное поражение печени	23
6. Лечение лекарственных поражений печени © Оформление: БелМАПО, 2020	28
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	31

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВГН	- верхняя граница нормы
ВИЧ	- вирус иммунодефицита человека
ГГТП	- гаммаглутамилтранспептидаза
ГКС	- глюкокортикостероиды
КФК	- креатинфосфокиназа
КТ	- компьютерная томография
ЛПП	- лекарственное поражение печени
ЛС	- лекарственное средство
МНО	- международное нормализованное отношение
МРХПГ	- магнитно-резонансная холангиопанкреатография
НАСГ	- неалкогольный стеатогепатит
ЭРХПГ	- эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
НПВС	- нестероидные противовоспалительные средства
ОИТР	- отделение интенсивной терапии и реанимации
ОПН	- острая печеночная недостаточность
РКИ	- рандомизированные контролируемые исследования
ТП	- трансплантация печени
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ЦП	- цирроз печени
ВГВ	- вирусный гепатит В
ВГС	- вирусный гепатит С
EASL	- European Association for the Study of the Liver (Европейское общество по изучению печени)

## ВВЕДЕНИЕ

Побочные реакции лекарств – актуальная проблема медицины (в США входят в число пяти ведущих причин смерти). Гепатотоксические события – наиболее распространенный вид побочного действия лекарств ввиду того, что печень является органом, где происходит клиренс ксенобиотиков, в том числе лекарств. Кроме лекарственных средств (ЛС) к поражениям печени также может приводить применение средств альтернативной медицины, прежде всего фитопрепаратов, что рассматривается в контексте проблемы лекарственных поражений печени (ЛПП). Спектр ЛПП широко варьирует как по тяжести, так и характеру проявлений. Наиболее часто отмечаются субклинические формы, проявляющиеся только отклонением рутинных лабораторных тестов, однако могут быть тяжелыми вплоть до острой печеночной недостаточности (ОПН). ЛПП – ведущая причина ОПН и трансплантации печени в большинстве стран Европы и в США.

Истинную частоту ЛПП установить трудно, но с возрастанием объема фармакотерапии и спектра доступных фармакологических агентов имеются основания полагать, что риски неблагоприятного воздействия на печень возрастают. Так, в Руководстве EASL (2019) отдельно выделено иммунное неблагоприятное событие (*immune-related adverse event – irAE*), ассоциированные с иммунотерапией рака, – ЛПП. Осведомленность о ЛПП увеличивается, однако в клинической практике многие случаи игнорируются, так что обнаруживается только «верхушка айсберга».

В последние годы относительно диагностики и лечения ЛПП появились международные и национальные согласительные документы – Клиническое руководство Американского колледжа гастроэнтерологии (*American College of Gastroenterology, 2014*), Клиническое руководство Европейского общества по изучению печени (*European Association for the Study of the Liver – EASL, 2019*), Клинические рекомендации для врачей (Российская Федерация, 2019), Рекомендации Китайского общества гепатологов (2017).

# 1. ВИДЫ ЛПП. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И СРЕДСТВ АЛЬТЕРНАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ В КАЧЕСТВЕ ПРИЧИН ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ МКБ-10

<p><b>K71 Токсическое поражение печени</b>          Включены: лекарственная:              - идиосинкразическая (непредсказуемая) болезнь печени              - токсическая (предсказуемая) болезнь печени</p>
---

## Общая характеристика видов ЛПП

<i>Виды ЛПП</i>	<i>Характеристики</i>	<i>Комментарии</i>
Токсические (прямые) ЛПП	<p>Вызываются небольшим количеством ЛС, но в большой доле лиц, их принимающих. Основными характеристиками этого вида ЛПП являются:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• связь с дозой ЛС</li> <li>• предсказуемость</li> <li>• развитие в течение короткого промежутка времени (часы – до нескольких дней) после начала применения ЛС</li> </ul>	<p>Патогенез двух типов ЛПП имеют некоторые общие черты, а также различия. Для обоих типов важны химические характеристики ЛС, особенно липофильность и биотрансформация</p>
Идиосинкразические ЛПП	<p>Могут быть вызваны потенциально любыми ЛС, возникают в небольшой доле лиц, их принимающих, вместе с тем ввиду большого их количества на практике встречаются наиболее часто. Основными характеристиками этого вида ЛПП являются:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• отсутствие связи с дозой, хотя, как правило, порог составляет 50-100 мг/сут.</li> <li>• непредсказуемость</li> <li>• вариабельность латентного периода до начала ЛПП (до нескольких недель)</li> </ul> <p>Проблема идиосинкразических ЛПП расценивается как серьезная в связи с клиническими последствиями – болезнь, госпитализация и даже опасная для жизни ОПН с риском смерти или необходимости трансплантации печени. На этом виде ЛПП сосредоточен фокус внимания согласительных документов, в том числе руководства EASL (2019).</p>	

## Особенности токсических поражений парацетамолом (ацетоминофеном)

<i>Параметры</i>	<i>Характеристики</i>
Общая характеристика	Наиболее известное ЛПП поражение печени, которое называют прототипом токсического (прямого) ЛПП (EASL, 2019). Гепатотоксичность парацетамола имеет важное значение, поскольку это наиболее распространенная причина ОПН в США и некоторых частях Европы (ацетаминофен вызывает 50% случаев ОПН) и поэтому хорошо изучена [19, 20]
Дозы	Половина случаев – однократная очень высокая доза
	Половина случаев – непреднамеренный прием в течение нескольких дней ежедневных доз 4-10 г/сут
	Имеются сообщения о нескольких случаях поражения печени после приема 2-4 г/сут
	Парацетамол является безопасным в правильных дозах. Согласно рекомендациям Европейского общества по изучению клинических и экономических аспектов остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата (2019) в лечении остеоартрита коленного сустава парацетамол (ацетаминофен) в дозах не более чем 3 г/сут можно назначать только для кратковременного обезболивания «по требованию» [6].
Факторы риска, модулирующие пороговую токсическую дозу	Сопутствующий прием других ЛС
	Голодание
	Системные заболевания
	Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: показана повышенная чувствительность к парацетамолу лиц при наличии стеатоза – предварительное истощение глутатиона в гепатоцитах при их жировой инфильтрации играет ключевую роль в индуцированной гепатотоксичности парацетамола.
	Хронический злоупотребление алкоголем (модулирует пороговую токсическую дозу ацетаминофена, влияя на CYP2E1 – основной фермент, который конвертирует ацетаминофен в реактивный метаболит, или статус глутатиона - основного фактора детоксикации)
Антидот	N-ацетилцистеин внутрь и внутривенно (восстанавливает запасы глутатиона)

## Другие ЛС, обладающие прямым токсическим действием

<i>ЛС</i>	<i>Комментарии (сообщается мало)</i>
Амиодарон	Токсический и идиосинкразический типы
Анаболические стероиды	
Антиметаболиты	
Холестирамин	Мягкое повышение аланинаминотрансферазы (АлАТ) без желтухи
Циклоспорин	
Вальпроевая кислота	
ЛС для высокоактивной антиретровирусной терапии	
Гепарины	Токсический и идиосинкразический типы
Никотиновая кислота	
Статины	Токсический и идиосинкразический типы
Такрин	Мягкое повышение АлАТ без желтухи

## ЛС, ассоциированные с идиосинкразическим ЛПП (EASL, 2019)

<i>Группы ЛС</i>	<i>Лекарственные средства</i>
Противомикробные	Амксициллин-клавулановая кислота, эритромицин, флуклоксациллин, интерферон альфа/пегинтерферон, изониазид, кетоконазол, миноциклин, невирапин, нитрофурантоин, пипразинамид, рифампицин, котримоксазол и сульфониламиды
Для центральной нервной системы	Карбамазепин, хлорпромазин, галотан, фенитоин, вальпроат
Сердечно-сосудистые	Амиодарон, гидралазин, метилдопа, квинидин, статины (аторвастатин и симвастатин)
Иммуномодуляторы	Азатиоприн/6-меркаптопурин, инфликсимаб, интерферон бета, метотрексат, тиогуанин
Противоопухолевые	Бусульфан, флоксуридин и флутамид
Ревматологические	Аллопуринол, ауринофин/препараты золота, диклофенак, ибупрофен, нимесулид, сулиндак
Эндокринологические	Анаболические андрогенные стероиды, эстрогены / прогестины и пропилтиоурацил
Другие	Дисульфирам, тиклопидин



## Средства альтернативной медицины

<i>Параметры</i>	<i>Характеристики</i>	<i>Комментарии</i>
Определение	<p>Дополнительные и альтернативные средства – общий термин для различных широко используемых пищевых и натуральных медицинских средств, включающих поливитамины, травы, пищевые добавки, агенты для бодибилдинга и снижения массы тела.</p> <p>В Рекомендациях Китайского общества гепатологов (2017) к ЛПП отнесены поражения, вызванные наряду со всеми типами отпускаемых по рецепту или безрецептурных ЛС биологическими агентами, традиционными китайскими лекарствами (включают растительные и нерастительные компоненты), натуральные лекарства, изделия медицинского назначения и пищевые добавки.</p>	
Клиническое значение растений	<p>На сегодняшний день известно множество растений, токсичных для печени. Степень доказательств токсичности варьибельна, как и для классических ЛС.</p>	<p>Травы могут стать причиной большого спектра поражений печени, затрагивающих все виды клеток печени и желчных протоков от легкого бессимптомного повышения печеночных ферментов до острого гепатита, хронического гепатита, цирроза печени, острого и хронического холангита, макро- и микровезикулярного стеатоза и сосудистых поражений.</p> <p>По данным the US Drug-induced Liver Injury Network (DILIN) травяные препараты и пищевые добавки в 2013-2014 гг.</p>

<i>Параметры</i>	<i>Характеристики</i>	<i>Комментарии</i>
		обусловили 20% гепатотоксических событий.
Категории пациентов, которым обычно назначаются фитопрепараты	Дети Пожилые люди Женщины в период беременности и лактации	
Наиболее типичные показания	Тревожность, депрессия, деменция, болевой синдром, мигрень, доброкачественная гиперплазия предстательной железы [2]	Специальное внимание обращается на пищевые добавки, которые применяются для снижения массы тела и наращивания мышечной массы
Перечень растений с наиболее высоким уровнем доказательств в гепатотоксичности (EASL, 2019)	Алкалоиды пирролизидина (ответственны за множество случаев вено-окклюзионной болезни или синдрома синусоидальной обструкции)	Содержатся более чем в 6000 растениях, среди которых в первую очередь называются гелиотроп ( <i>Heliotropium</i> ), а также крестовник ( <i>Senecio</i> ), кротalaria ( <i>Crotalaria</i> ), окопник ( <i>Symphytum</i> ), <i>Gynura segetum</i> .
	Дубровник ( <i>Teucrium chamaedris</i> )	
	Атрактилис камедоносный ( <i>Atractylis gummifera</i> )	
	Растения, содержащие пеннироярское масло ( <i>Mentha pulegium</i> , <i>Hedeoma pulegioides</i> )	
	Чистотел большой ( <i>Chelidonium majus</i> )	
	Кава-кава ( <i>Piper methysticum</i> )	
	Черный кохош ( <i>Actaea racemosa</i> )	
	Некоторые азиатские лекарственные препараты (китайские, японские и аюрведической медицины)	
Возможные дополнительные факторы токсичности растительных средств	Ошибочная идентификация растения Выбор неправильной части растения Неправильное хранение, модифицирующее исходный продукт Ошибочная маркировка продукта Контаминация токсическими веществами	

## 2. ФАКТОРЫ РИСКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

### Обсуждаемые факторы риска ЛПП (EASL, 2019)

<i>Группы факторов риска</i>	<i>Обсуждаемые факторы риска</i>
Зависящие от индивидуума	Возраст Пол Этническая принадлежность Регулярный прием алкоголя Беременность Коморбидность Хронические заболевания
Зависящие от ЛС	Доза и печеночный метаболизм Липофильность Сопутствующий прием ЛС и лекарственное взаимодействие Специальные химические особенности ЛС (образование реактивных метаболитов и оксидативный стресс, митохондриальные эффекты, ингибирование билиарного транспорта).

### Положения EASL (2019) в отношении факторов риска ЛПП

<i>Положения</i>	<i>Доказательства</i>
Возраст может рассматриваться как фактор, определяющий восприимчивость к ЛПП, вторичный по отношению к конкретным ЛС, и способствующий фенотипу ЛПП.	Экстраполяция из исследований 2 уровня (проспективные когортные исследования) и исследования 4 уровня (серия случаев)
Женский пол может рассматриваться как фактор риска для ЛПП, связанных с конкретными ЛС.	Уровень 4 (серия случаев)
Женский пол может быть связан с большим риском ОПН.	Экстраполяция из исследований 2b уровня (проспективные когортные исследования)
Регулярное потребление алкоголя может быть фактором, способствующим ЛПП, связанным с конкретными ЛС, такими как изониазид, метотрексат и галотан.	Уровень 4 (серия случаев)
Компоненты метаболического синдрома следует рассматривать как факторы риска возникновения и степени лекарственно-ассоциированной жировой болезни печени у пациентов, получавших тамоксифен и метотрексат.	Исследования уровней 1b и 2b (РКИ и отдельные когортные исследования)
Хронический гепатит В и С можно считать факторами риска для ЛПП при анти-ВИЧ и противотуберкулезной терапии.	Исследования уровня 2a (систематический обзор когортных исследований)

<i>Положения</i>	<i>Доказательства</i>
Суточная доза 100 мг независимо от ЛС, преобладающий печеночный метаболизм посредством цитохром Р450, образование реактивных метаболитов, двойное ингибирование митохондрий и функции bile salt export pump (BSEP) являются свойствами ЛС, которые могут предоставить риск ЛПП.	Экстраполяция из исследований уровня 2с (результаты механистических исследований)
Оральные контрацептивы можно считать факторами риска развития печеночной аденомы.	Последовательные исследования уровня 2 (ретроспективные когортные исследования)
Андрогены и андрогенные стероиды рассматриваться как факторы риска развития опухолей печени.	Уровень 5 (неубедительная серия случаев)
Развитие хронических заболеваний печени в очень небольшой доле людей следует рассматривать как потенциальное следствие своеобразного ЛПП.	Последовательные исследования уровня 2 (когортные исследования)

### 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОЗ

#### Клинические и лабораторные проявления

<i>Параметры</i>	<i>Характеристики</i>	<i>Комментарии</i>
Общие данные	Спектр ЛПП широко варьирует как по тяжести, так и характеру проявлений. Наиболее часто отмечаются субклинические формы, проявляющиеся только отклонением рутинных лабораторных тестов, однако могут быть тяжелые вплоть до ОПН.	Фармакотерапия ассоциируется с широким разнообразием изменений в структуре и функциях печени и билиарной системы.
Клинические проявления	Большинство ЛПП протекают остро без специфических симптомов и определяются на основании повышения ферментов печени. В тяжелых случаях отмечается развитие ОПН с желтухой, коагулопатией, энцефалопатией.	
Лабораторная диагностика	АлАТ, АсАТ, ЩФ и билирубин сыворотки крови остаются основой для обнаружения и квалификации поражения печени при подозрении на воздействие ЛС. Дополнительно используются ГГТП, глутаматдегидрогеназа, альбумин, международное нормализованное отношение (МНО), креатинфосфокиназа (КФК). Диагностика ЛПП при наличии хронических заболеваниях печени затруднена ввиду отсутствия специфических биомаркеров, а дифференциация ЛПП и обострения основного заболевания печени является еще более сложной задачей.	Авторы Руководства EASL (2019) уделяется большое внимание деталям лабораторного исследования. констатируют «Отсутствие специфических диагностических биомаркеров делает диагностическую оценку предполагаемых случаев ЛПП сильно зависимой от разумной интерпретации биохимии печени сыворотки и других рутинных лабораторных и визуальных тестов, чтобы тщательно исключить альтернативные объяснения заболевания печени»
Визуализация.	Так как ЛПП является диагнозом исключения, выполняются визуализирующие исследования.	Печень при ЛПП обычно выглядит нормально. Исключаются очаговые изменения печени и билиарная обструкция.

## Стандартные биохимические тесты при предполагаемом ЛПП

(EASL, 2019) [14]

<i>Тест</i>	<i>Возможное клиническое значение</i>	<i>Специфичность для заболеваний печени</i>
АлАТ	Гепатоцеллюлярное повреждение	Убедительно специфичен при уровне >3 x ВГН (низкие концентрации в тканях, кроме печени, например, в скелетных мышцах)
АсАТ	Гепатоцеллюлярное повреждение	Не специфичен (скелетная мышца, сердце, поджелудочная железа, кровь)
Общий билирубин	Холестаз, нарушение захвата, конъюгации или экскреции, билиарная обструкция, гемолиз	Не специфичен
ЩФ	Холестаз, инфильтративные заболевания	Не специфичен (кости, слюнные железы, кишечник, билиарный тракт)
ГГТП	Холестаз, билиарная обструкция	Не специфичен (почки, поджелудочная железа, желудочно-кишечный тракт, легкие)
Глютаматдегидрогеназа	Гепатоцеллюлярное (митохондриальное) поражение	Специфичен, помогает дифференцировать мышечное и печеночное поражение
Альбумин	Нарушение функции печени	Мальнутриция, нефротический синдром, цирроз печени
МНО	Нарушение функции печени	Дефицит витамина К, прием антикоагулянтов
КФК	Мышечное повреждение	Ключевой тест для разграничения мышечного и печеночного повреждения

### Комментарии к результатам лабораторных тестов (EASL, 2019)

<p>Повышение АлАТ и/или АсАТ менее чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (x ВГН) гораздо менее специфично для ЛПП и сравнимо с исследованиями плацебо или у здоровых лиц. Существует в настоящее время широкий консенсус, что незначительное увеличение АлАТ или АсАТ, которые может возникнуть в результате адаптивной и обратимой реакции печени на ЛС (например, статины) или уже существующего заболевания печени (например, стеатоза) и не должны быть классифицированы как ЛПП. В этой связи международная экспертная группа рекомендовала конкретные точки отсечения АлАТ сыворотки для установления диагноза ЛПП.</p>
<p>У пациентов, имевших отклонения печеночных тестов до начала применения подозреваемого ЛС, ВГН заменяется средними базовыми значениями, полученными до начала ЛПП, и увеличение рассматривается как</p>

пропорциональное этому модифицированному базовому показателю.
Повышенные трансаминазы сыворотки не отражают степень повреждения печени при нетипичных разновидностях ЛПП, включая фиброз, сосудистые заболевания печени, цирроз и микровезикулярный стеатоз, вторичный к митохондриальной токсичности. В таких случаях пороговые значения могут быть не достигнуты, и к диагнозу необходимо подходить на индивидуальной основе, в соответствии с гистологическими/визуальными выводами при установке конкретных лекарств/токсинов.
Рост сывороточной АлАТ также может быть вызвано другими повреждениями органов, особенно мышечной травмой (например, рабдомиолиз). Непропорциональное увеличение АсАТ в отношении АлАТ должно подсказать необходимость тестирования на КФК, которое может помочь в дифференциации повышения АлАТ мышечного и печеночного поражения. Подъемы АлАТ, сопровождающиеся значительным повышением лактатдегидрогеназы (ЛДГ), как правило, бывают следствием токсического эффекта парацетамола, а также ишемические травмы и лимфомы. Тем не менее, рост сывороточной АлАТ является весьма чувствительным для поражения гепатоцитов и при сопутствующем росте общего билирубина, который имеет большую специфичность для печени (и мерой функции печени), и становится надежным биомаркером поражения печени при воздействии ЛС.
Другие лабораторные тесты выполняются в зависимости от клинической ситуации. Так, у молодых пациентов (до 40 лет) имеется вероятность болезни Вильсона-Коновалова, при этом уровень церулоплазмينا на фоне острого процесса в печени может быть нормальным или слабо пониженным, так что требуются исследование 24-часовой экскреции меди с мочой и офтальмологическое исследование (выявление колец Кайзера-Флейшера), а также молекулярно-генетическое тестирование мутаций <i>ABCB7</i> гена. У пожилых пациентов с тяжелой кардиальной патологией после эпизода гипотензии или синкопального состояния возможно поражение печени на фоне острой ишемии печени.
Повышенные значения ЩФ обычно указывают на холестатические поражения, а определение повышенного уровня ГГТП повышает доказательство печеночного происхождения высокой ЩФ. Однако изолированного повышения ГГТП недостаточно, чтобы квалифицировать его как проявление ЛПП, поскольку это не указывает на повреждение печени.
В результате исследований надежности определения АсАТ и ГГТП для замены АлАТ и ЩФ при ЛПП было показано, что значения АсАТ могут надежно заменить АлАТ при расчете паттерна ЛПП, ГГТП менее надежен в качестве заменителя ЩФ.
Изолированное повышение общего билирубина не квалифицируется как ЛПП, поскольку оно обычно связана с его неконъюгированной фракцией и вторична к синдрому Жильбера или, если связана с его конъюгированной формой, связана с ингибированием повторного захвата билирубина.
Первоначальная оценка ЛПП должна также включать параметры сывороточного альбумина и свертывания. Повышенные значения МНО предполагают

надвигающуюся печеночную недостаточность.
Биохимия печени должна регулярно тестироваться у пациентов с ЛПП до полной нормализации. Устойчивое снижение трансаминаз поддерживает диагноз, в то время как медленное или неполное разрешение биохимических аномалий предполагает конкурирующие этиологии. Кроме того, постоянно повышенные трансаминазы может указывать на хронический исход ЛПП.
Обращается внимание, что при значительной распространенности ЛПП как причины необъяснимых постоянных отклонений печеночных тестов, у пациентов чаще всего присутствуют вирусные гепатиты.
Ведутся поиски специфических биомаркеров ЛПП.

### Пороговые уровни ферментов для определения случая ЛПП [4]

<i>Один из следующих:</i>	<i>Комментарии</i>
АлАТ >5 x ВГН	
ЩФ >2 x ВГН	В частности, с сопутствующим повышением ГГТП в отсутствие известной костной патологии в качестве причины подъема ЩФ
АлАТ >3 x ВГН + билирубин >2 x ВГН	

### Дифференциальный диагноз ЛПП

<i>Заболевание</i>	<i>Исследования</i>
Вирусные гепатиты А, В, С, Е	Серологические маркеры ПЦР-диагностика
Инфекции CMV, HSV, EBV	Серологические маркеры
Аутоиммунный гепатит	Аутоантитела (титры ANA, ASMA), IgM, IgG, IgE, IgA
Алкогольный гепатит	Анамнез употребления алкоголя, ГГТП, MCV
Неалкогольный стеатогепатит	УЗИ или МРТ
Гипоксическая/ишемическая гепатопатия	Анамнез заболевания: острая или хроническая сердечная недостаточность, гипотензия, гипоксия, окклюзия печеночных сосудов УЗИ или МРТ
Заболевания билиарного тракта	УЗИ или МРТ/КТ, МР-холангиография, при необходимости эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
Болезнь Вильсона-Коновалова	Церулоплазмин
Гемохроматоз	Ферритин, насыщения трансферрина
Дефицит альфа <sub>1</sub> -антитрипсина	Альфа <sub>1</sub> -антитрипсин



## 4. ФЕНОТИПЫ ЛПП

### Фенотипы ЛПП (EASL, 2019)

<i>Фенотипы ЛПП</i>	<i>Комментарии</i>
Собственно токсический	
Идиосинкразический	<p>Оценка идиосинкразического фенотипа и его вариантов проводится на основании преимущественного повышения АлАТ или ЩФ.</p> <p>Описана гиперчувствительность, вызванная ЛС, с участием нескольких органов с системными проявлениями (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms – DRESS syndrome). Отличается вовлечением печени в 60-100% случаев, ассоциируется с жизнеугрожающими осложнениями и смертельными исходами в 10% случаев. Синдром ассоциирован с противосудорожными ЛС (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитон), миноциклином, аллопуринолом, абакавиром, невирапином.</p>
Специфические фенотипы	

### Варианты идиосинкразического ЛПП

<i>Вариант</i>	<i>Определение</i>	<i>Комментарии</i>
Гепатоцеллюлярный паттерн	5-кратный или более высокий подъем АлАТ или подъем АлАТ превышает подъем ЩФ ( $R \geq 5$ )	$R = \frac{\text{АлАТ пациента} / \text{ВГН АлАТ}}{\text{ЩФ пациента} / \text{ВГН ЩФ}}$ <p>Считается, что гепатоцеллюлярное ЛПП сопряжено с большим риском прогрессирования до ОПН и фатального исхода по сравнению с холестатическим. Имеются данные, что для старшего возраста характерен холестатический паттерн.</p>
Холестатический паттерн	Повышение только ЩФ $\geq 2$ x ВГН	
Смешанный паттерн	R от $>2$ до $<5$	

### Специфические фенотипы ЛПП

<i>Фенотипы</i>	<i>ЛС, ассоциированные с фенотипом</i>
Лекарственно-индуцированный аутоиммунный гепатит (АИГ)	Диклофенак, галотан, индометацин, инфликсимаб, метиодопа, миноциклин, нитрофурантоин, статины
Вторичный	Амиодарон, аторвастатин,

склерозирующий холангит	амоксициллин/клавулановая кислота, габапентин, инфликсимаб, 6-меркаптопурин
Гранулематозный гепатит	Аллопуринол, карбамазепин, метилдопа, фенитоин, сульфонамиды
Острая жировая дистрофия печени	Амиодарон, диданозин, ставудин, вальпроат, зальцитабин
Лекарственно-индуцированная жировая болезнь печени	Метотрексат, 5-флуороуроацил, иринотекан, тамоксифен, глюкокортикостероиды
Нодулярная регенераторная гиперплазия	Азатиоприн, блеомицин, циклофосфамид, хлорамбуцил, цистеина арабинозид
Синдром дуктопении (недостаточности желчных протоков)	Азатиоприн, андрогены, амоксициллин/клавулановая кислота, карбамазепин, хлорпромазин, эритромицин, эстрадиол, флуклоксацин, фенитоин, ко-тримоксазол
Опухоли печени	Анаболические андрогенные стероиды, контрацептивы

### Тесты, используемых для диагностики ЛПП и отличия от АИГ

<i>Антитела</i>	<i>% положительных результатов при АИГ</i>	<i>% положительных результатов в «нормальной» популяции</i>
ANA 1 : 60	68-75	15 -24
ASM	52-58	Более 43
IgG>1,6 мг/дл	86	5
Anti-LKM	4-20	1
<i>HLA тип</i>	<i>% положительных результатов при ЛПП</i>	<i>% положительных результатов в «нормальной» популяции</i>
<i>DRB1*15:01</i>	57-67 (амоксициллин/клавулановая кислота)	15-20
<i>B*57:01</i>	84-87 (флуклоксациллин)	6
<i>A*31:01</i>	17 (карбамазепин)	2
<i>DRB1*16:01 - DQB1*05:021</i>	25 (флупиртин)	1
<i>A*33:01</i>	80 (тиклопидин), 50 (метилдопа), 50 (эналаприл), 43 (фенофибрат), 43 тербинафин), 40 (сертралин), 20 (эритромицин)	1
<i>B35:02</i>	16 (миноциклин)	0,6

## Рекомендации EASL (2019) по менеджменту специфических фенотипов ЛПП

Рекомендации	Оценка	Доказательство
Подозреваемый лекарственно-индуцированный АИГ следует детально оценить, включая причинно-следственную связь, результаты серологических и генетических тестов, биопсии печени (когда это возможно)	В	Экстраполяция исследований уровня 2 (валидация когортных исследований)
У пациентов с подозрением на лекарственно-индуцированный АИГ, которые получают лечение глюкокортикостероидами (ГКС), отмена ГКС после разрешения поражения печени должна сопровождаться регулярным мониторингом	В	2a (ретроспективные когортные исследования с однородностью)
Диагностика лекарственно-индуцированного вторичного склерозирующего холангита может быть рассмотрена у пациентов с холестатическим паттерном ЛПП с медленным разрешением поражения печени и характерными изменениями билиарной системы, продемонстрированной при МРХПГ или ЭРХПГ	С	Экстраполяция исследований уровня 2 (ретроспективное когортное исследование)
Диагноз связанного с лекарствами гранулематозного гепатита предлагает включать экспертную оценку морфологии печени, а также исключение специфических инфекций, воспалительных и иммунологических состояний, которые являются хорошо признанными причинами печеночного гранулематоза	Д	Уровень 5 (мнение экспертов)
Острая лекарственно-индуцированная жировая дистрофия печени может быть признана на основе ее различных клинико-патологических характеристик у людей, подвергшихся воздействию лекарств, которые, как известно, вмешиваются в митохондриальную функцию	Д	Исследования уровня 2 (ретроспективные когортные исследования)
Лекарства могут рассматриваться в качестве факторов риска нодулярной регенераторной гиперплазии и, когда это возможно, предполагаемый конкретный препарат снимается	Д	Экстраполяция исследований 4-го уровня (неубедительные серии случаев)
Оральные контрацептивы могут считаться факторами риска развития печеночным аденома		Последовательные исследования уровня 2 (ретроспективные когортные исследования)
Особые препараты, такие как амиодарон, метотрексат, тамоксифен и	В	Экстраполяция исследований уровня

Рекомендации	Оценка	Доказательство
химиотерапевтические агенты 5-фторурацил и иронотекан, следует рассматривать как факторы риска жировой болезни печени и решение о продолжении или снятии лекарства полагаются на соотношение преимущества лечения и риска прогрессирующей болезни печени		1 (РКИ и когортные исследования по началу)
Андрогены и андрогенные стероиды, особенно в контексте лечения недостаточности костного мозга, могут считаться факторами риска развития опухолей печени		Доказательства 5 уровня (неубедительная серия случаев)
Отмена лекарств предлагается, где это возможно, с продолжением мониторинга до регрессии аденомы или окончательного лечения	D	Несогласованные доказательства 4 уровня (серия случаев)

### ЛПП, ассоциированные с иммунотерапией рака

Группы ЛС	ЛС
Анти-CTLA4	Ипилимуаб
Моноклональные антитела, блокирующие рецепторы клеточной гибели PD1	Пембролизумаб Ниволумаб
Лиганды PD-L1	Атезолизумаб Авелумаб Дурвалумаб

### ЛПП, ассоциированные с иммунотерапией рака (иммунное неблагоприятное событие (*англ. immune-related adverse event - irAE*) в печени [26])

Виды ЛПП, ассоциированных с иммунотерапией неопластических процессов	Доля в структуре, %
Панлобулярный гепатит	70
Изолированный центральный зональный некроз	20
Гранулематозный гепатит	5
Другие незначительные формы повреждения тканей	5

## Рекомендации EASL (2019) по менеджменту иммуно-опосредованного поражения печени

	<i>Рекомендации</i>	<i>Проблемы</i>
<b>До начала терапии</b>	Оцените базовые параметры печени и липидный профиль. Проверьте наличие потенциальных смешанных факторов, таких как уже существующие заболевания печени и наличие метастазов в печени, вирусных инфекций (ВИЧ, ВГВ, ВГС, ВГЕ). Исключить исходный АИГ и сопутствующие аутоиммунные заболевания.	Ограниченный опыт клинических испытаний у пациентов с АИГ. Риск сопутствующего лечения при тяжести irAE не установлен.
<b>Во время терапии</b>	Мониторинг биохимических параметров печени каждые 2 недели в течение первых 8-12 недель, а затем каждые 4 недели. При отклонении параметров печени следовать рекомендациям	
<b>Степень 1</b> АлАТ < 3 x ВГН АсАТ ≤ 3 x ВГН Общий билирубин ≤ x 1,5 ВГН ЩФ < 2,5 x ВГН	<b>Оценка</b> Определить тип поражения печени в соответствии с биохимическими параметрами R Исключить НАСГ или другие заболевания печени (включая методы визуализации). Исследуйте анамнез употребления алкоголя. Оценка состояния неопластического процесса, сопутствующих лекарств, включая травяные добавки. Оценить других IRAEs. <b>Менеджмент</b> Если IRAEs исключены (сомнительно или не связаны) продолжать терапию. Начать симптоматическое лечение.	Эпизод можно считать адаптивным ответом. Время для достижения разрешения отклонения тестов нуждаются в определении.
<b>Степень 2</b> АлАТ 3-5 x ВГН АсАТ 3-5 x ВГН Общий билирубин ≤ x 1,5-3,0 ВГН ЩФ 2,5-5,0 x	<b>Оценка</b> Аналогично степени 1 <b>Менеджмент</b> Пропустить дозу и контролировать параметры печени, МНО и альбумин 2 раза/нед. Начать симптоматическое лечение. Если ненормальные параметры печени сохраняются	Необходимо определить порог АлАТ в качестве возможного сигнала irAEs у пациентов с/без ненормальных базовых параметров печени.

	<i>Рекомендации</i>	<i>Проблемы</i>
ВГН	дольше 2 нед, начните иммуносупрессию и прекратите применение препарата. После улучшения иммунотерапия может быть возобновлена после снижения ГКС.	
<b>Степень 3 или 4</b>	<b>Оценка</b>	Неясность доз, продолжительности лечения и характеристик пациента в качестве факторов риска гепатотоксичности. Отсутствие критериев, позволяющих отличить irAEs от ЛПП. Отсутствие критериев для выявления рефрактерных к терапии ГКС пациентов.
<b>Степень 3:</b> АлАТ 5-20 x ВГН АсАТ 5-20 x ВГН Общий билирубин 3-10 x ВГН ЩФ 5-20 x ВГН	<b>Менеджмент</b> Прекратить иммунотерапию и контролировать параметры печени и МНО ежедневно. Госпитализация при биохимических доказательствах надвигающейся печеночной недостаточности (билирубин $\geq 42,8$ мкмоль/л и/или INR $\geq 1,5$ ). Прекратить дальнейшую иммунотерапию до тех пор, пока не будет разрешена гепатотоксичность. Рассмотреть перманентное прекращение иммунотерапии. Начать ГКС (метилпреднизолон или эквивалент) в дозе 1-2 мг/кг/сут в зависимости от тяжести. При отсутствии ответа на ГКС в течение 2-3 дней, должен быть добавлен микофенолат мофетил по 1000 мг 2 раза/сут. Поддерживающая помощь. Отмена гепатотоксичных ЛС. При ГКС-рефрактерной гепатотоксичности рассмотреть дополнительную иммуносупрессию: микофенолат мофетил, циклоспорин, такролимус, анти-тимоцитный глобулин (первая линия альтернативного выбора при непереносимости стероидов). Инфликсимаб не рекомендуется.	
<b>Степень 4:</b> АлАТ > 20 x ВГН АсАТ > 20 x ВГН Общий билирубин > 10 x ВГН ЩФ > 20 x ВГН		

## 5. ТАКТИКА ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ЛПП

### Шаги при подозрении на ЛПП [1, 3, 8, 10, 11, 25]

Шаги	Действия	Комментарии
1. Уточнение анамнеза заболевания	Возможен различный латентный период: короткий (3-30 дней), умеренный (30-90 дней), длительный (более 90 дней)	Значение анамнеза трудно переоценить
2. Характеристика случая	Классификация поражения печени на основании R	Касается случаев острого ЛПП
3. Исследование случая и дифференциальный диагноз	<p>В зависимости от характера отклонения лабораторных тестов проводится исследование:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• при гепатоцеллюлярном паттерне в первую очередь выполняются тесты для исключения вирусных гепатитов и аутоиммунного гепатита;</li> <li>• при холестатическом / смешанном паттерне в первую очередь выполняются визуализирующие исследования для исключения билиарной обструкции</li> </ul>	
4. Оценка степени вероятности ЛПП	<p><i>Гепатотоксический потенциал ЛС</i> оценивается на основании информации, содержащейся в инструкции по медицинскому применению ЛС. Информационным ресурсом является сайт LiverTox®, содержащий информацию о документально подтвержденной гепатотоксичности ЛС, зарегистрированных в регистре Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN)</p>	<p>Режим доступа <a href="http://www.dilin.org">http://www.dilin.org</a>.</p>
	<p><i>Вероятность ЛПП у пациента</i> определяется на основании шкалы и калькулятора Council for International Organizations of Medical Sciences/RousselUclaf Causality Assessment Method – CIOMS/ RUCAM scale</p>	<p>Режим доступа калькулятора <a href="http://farmacologiaclinica.info/scales/CIOMS-RUCAM">http://farmacologiaclinica.info/scales/CIOMS-RUCAM</a>).</p>
5. Биопсия печени	Выполняется в отдельных случаях – преимущественно при хронических фенотипах	

Шаги	Действия	Комментарии
6. Определение тяжести ЛПП		International DILI Expert Working Group
7. Определение прогноза ЛПП	<p>FDA [31]:</p> <p>1. Статистически значимая более высокая частота 3-кратного или выше превышения ВГН АлАТ или АсАТ по сравнению с негепатотоксическим контролем или плацебо</p> <p>2. У лиц с уровнями АлАТ или АсАТ &gt;3 ВГН в сочетании с подъемом сывороточного билирубина &gt;2 ВГН без первоначальных данных о холестазае, выявленном при повышении ЩФ.</p> <p>3. Отсутствие каких-либо альтернативных причин, способных объяснить сочетание повышенной АлАТ или АсАТ и общего билирубина, таких как вирусный гепатит А, В, С или Е, уже существующие или острые заболевания печени, или другое ЛС, способное вызвать наблюдаемое поражение.</p>	Закон Хайя (Hy's law).

### Градация тяжести ЛПП (International DILI Expert Working Group)

Категория	Тяжесть	Описание
1	Мягкое	АлАТ $\geq 5$ x ВГН или ЩФ $\geq 2$ x ВГН и общий билирубин $< 2$ x ВГН
2	Умеренное	АлАТ $\geq 5$ x ВГН или ЩФ $\geq 2$ x ВГН и общий билирубин $\geq 2$ x ВГН или симптомы гепатита
3	Тяжелое	АлАТ $\geq 5$ x ВГН или ЩФ $\geq 2$ x ВГН и общий билирубин $\geq 2$ x ВГН или симптомы гепатита и 1 из следующих критериев: МНО $\geq 1,5$ Асцит и/или энцефалопатия, длительность заболевания $< 26$ недель и отсутствие исходного цирроза печени Недостаточность прочих органов вследствие ЛПП
4	Фатальное / ТП	Смерть или ТП



## Итоговые рекомендации EASL (2019) по диагностике ЛПП

<i>Рекомендации</i>	<i>Оценка</i>	<i>Доказательство</i>
Врачи могут рассмотреть травяные и пищевые добавки в качестве потенциальных агентов, ассоциированных с поражением печени	С	Уровень 4 (серии случаев)
Отдельные ЛС такие как амиодарон, метотрексат, тамоксифен и химиотерапевтические агенты 5- фторурацила и иринотекан следует рассматривать в качестве факторов риска для жировой болезни печени и решения продолжать или отменить ЛС основываются на соотношении преимущества лечения и риска прогрессирования заболевания печени.	В	Экстраполяция из исследований уровня 1 (РКИ и начальные когортные исследования)
АлАТ, АсАТ, ЩФ и общий билирубин являются стандартными тестами для определения поражения и дисфункции печени при ЛПП. Значения АсАТ могут быть использованы для надежной замены АлАТ при расчете паттерна поражения печени, когда последний недоступен при распознавании ЛПП, в то время как ГГТП менее надежна в качестве заменителя ЩФ.	С	Доказательства: Экстраполяция из исследований уровня 2b (когортные исследования с хорошими референтными стандартами)
ЛПП должно быть классифицировано как гепатоцеллюлярное, холестатическое или смешанное в соответствии с моделью подъема ферментов печени на основе первого исследования лабораторных тестов в связи с клиническим событием.	В	Экстраполяция из исследований уровня 2 (проспективные когортные исследования)
Тесты на ВГС-РНК и анти-ВГЕ IgM (или ВГЕ-РНК) предлагается у пациентов с подозрением на ЛПП для исключения острого гепатита С и / или Е, особенно в тех случаях, которые не совпадают с предполагаемым ЛС в качестве причины ЛПП и / или с высокими уровнями трансаминаз.	С	Экстраполяция из исследований уровня 2 (ретроспективные когортные исследования)
CIOMS может быть использован для оценки причинно-следственной связи для системной и объективной оценки пациентов, у которых подозревается ЛПП.	С	Экстраполяция из исследований уровня 2b (когортные исследования с хорошими эталонными стандартами)
Персистирование повышенных уровней общего билирубина и ЩФ в течение второго месяца с начала ЛПП должны быть использованы в качестве маркера хронических ЛПП.	В	Уровень 1b исследования (индивидуальные когортные исследования)

<i>Рекомендации</i>	<i>Оценка</i>	<i>Доказательство</i>
Преднамеренный возврат к назначению ЛС, ставшего причиной поражения печени, в клинической практике не поддерживается, если этого не требует клиническая ситуация, так как это может вызвать более тяжелую гепатотоксичность.	С	Уровень 4 (серия случаев)
Однако контролируемый возврат после эпизода поражения печени считается оправданным в отношении противовопухоловой и противотуберкулезной терапии, так как это, как правило, не приводит к серьезным рецидивам гепатотоксичности.	В	Уровень 1b исследования (когортные исследования с хорошими стандартами)
Закон Хая следует применять для идентификации пациентов с риском прогрессирования ЛПП.	В	Последовательный уровень 2b (когортные исследования с хорошими эталонными стандартами)

### **Тактика при отклонении лабораторных тестов на фоне лекарственной терапии (EASL, 2019)**

<i>Клиническая ситуация</i>	<i>Характеристики</i>	<i>Комментарии</i>
Выявление АлАТ, АсАТ и/или ЩФ, превышающих установленные пороговые значения	Повторное тестирование должно проводиться в течение 48-72 часов, включая АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, билирубин, МНО, альбумин, КФК	Если отклонения подтверждены, должно быть начато тщательное наблюдение
Повторное выявление отклонения результатов лабораторного исследования	Наблюдение (рекомендации FDA): i) повторять биохимические тесты 2 или 3 раза в неделю; частота повторного тестирования может быть уменьшена до 1 раза в неделю или реже, если отклонения стабилизируются или ЛС было отменено и пациент бессимптомный; ii) оценка полного анамнеза, включая болезни сердца, переливание крови, внутривенное употребление наркотиков, поездки, работу, потребление алкоголя; iii) полное клиническое обследование в поисках признаков острой или хронического заболевания, заболеваний сердца и	

<i>Клиническая ситуация</i>	<i>Характеристики</i>	<i>Комментарии</i>
	<p>инфекции;</p> <p>iv) анамнез применения сопутствующих ЛС (включая безрецептурные и фитопрепараты), употребления алкоголя, специальных диет и химических веществ в течение 1 месяца до начала поражения печени;</p> <p>v) исключение фонового заболевания печени</p>	

### **Рекомендации FDA по принятию решения о прекращении применения ЛС**

(режим доступа <https://www.fda.gov/downloads/guidances/UCM174090.pdf>)

АлАТ или АсАТ > 8 x ВГН
АлАТ или АсАТ > 5 x ВГН более 2 недель
АлАТ или АсАТ > 3 x ВГН и (общий билирубин > 2 x ВГН или МНО > 1,5)
АлАТ или АсАТ > 3 x ВГН с наличием слабости, тошноты, рвоты, болей или напряжения в правом верхнем квадранте живота, лихорадки, озноба и/или эозинофилии (> 5%)

## 6. ЛЕЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

### Общие принципы лечения

<i>Принципы</i>	<i>Мероприятия</i>	<i>Комментарии</i>
Быстрая отмена подозреваемого ЛС		Наиболее важный начальный шаг при развитии ЛПП. В большинстве случаев это приводит к спонтанному разрешению ситуации, что является важным критерием причины заболевания печени.
Немедленная госпитализация пациента с клиническими признаками или биохимическими маркерами ОПН (энцефалопатия, коагулопатия)		
Специфическое лечение	Средства немногочисленные (см. табл. ниже)	
Распространенная практика лечения	Применение традиционных ЛС (гепатопротекторов), которые широко применяются клиницистами для лечения острых и хронических диффузных заболеваний печени на основании информации в инструкциях по медицинскому применению	

### Специфические меры лечения ЛПП

<i>ЛС как причина ЛПП</i>	<i>Предлагаемые меры для лечения ЛПП</i>	<i>Комментарии</i>	<i>Рекомендации EASL, 2019</i>
Парацетамол	Н-ацетилцистеин (наиболее часто используемая схема назначения) [1]: 1) пероральный 72-часовой режим: насыщающая (ударная) доза 140	Иногда применяется и при лечении других типов ЛПП	Эффективность Н-ацетилцистеина для уменьшения тяжести повреждения печени от ЛС, вызванных не парацетамолом, не может быть обоснована.

<i>ЛС как причина ЛПП</i>	<i>Предлагаемые меры для лечения ЛПП</i>	<i>Комментарии</i>	<i>Рекомендации EASL, 2019</i>
	мг/кг, далее 70 мг/кг каждые 4 часа (до 72 ч) 2) внутривенный 21-часовой режим: насыщающая (ударная) доза в виде инфузии 150 мг/кг в течение 1 часа, далее 50 мг/кг в течение 4 ч, затем 100 мг/кг в течение 16 часов		Оценка D. Неубедительный уровень 4 (серия случаев, отдельные случаи)
Вальпроат	Карнитин 100 мг/кг внутривенно в течение 30 минут (но менее 6 г), далее 15 мг/кг каждые 4 часа до разрешения	Карнитин – специфический антидот для при гепатотоксичности вальпроата	Карнитин может быть использована для улучшения течения гепатотоксичности вальпроата. Оценка C. Уровень 4 (серия случаев, отдельные случаи)
Лефлуномид	Холестирамин 4 г каждые 6 часов 2 недели (в Республике Беларусь на 01.07.2020 регистрация отсутствует)	Лефлуномид подвергается энтерогепатической циркуляции и имеет длительный период полужизни	Нет

## Лечение ОПН

<i>Мероприятия</i>	<i>Меры</i>	<i>Комментарии</i>
Немедленная отмена вызвавшего ОПН агента		
Быстрое выведение токсичного препарата для остановки дальнейшей агрессии, прежде чем агент может достичь печени	Активированный (древесный) уголь	В основном используется в качестве лечения токсичности парацетамола – предотвращает дальнейшее поглощение препарата, если вводят в течение 3-4 часов после острого приема.
Введение антидота для предотвращения и / или остановки	N-ацетилцистеин	Предупреждает прогрессирование ЛПП, вызванное парацетамолом, до более тяжелой энцефалопатии и может

<i>Мероприятия</i>	<i>Меры</i>	<i>Комментарии</i>
печеночной агрессии препарата.		оказывает почечнопротективный эффект.  Польза при ОПН, вызванной идиосинкразическим ЛПП, обсуждается (число исследований ограничено).
ГКС		По данным экспертов часто назначаются при отсутствии эффекта лечения ОПН при идиосинкразических ЛПП, но не имеют доказательств эффективности.  ГКС также могут быть использованы для лечения индуцированного ЛС холестатического гепатита, в частности, в ЛПП, ассоциированного с картиной гиперчувствительности - эозинофилией, сыпью и лихорадкой.
Временное замещение функции печени и детоксикация	Экстракорпоральные методы	В случаях, когда ожидается спонтанное восстановление функции печени
Лечение по усилению регенерации печени	Стволовые клетки, факторы роста	
В качестве метода спасения – трансплантация печени		

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей) / В.Т. Ивашкин, А.Ю. Барановский, К.Л. Райхельсон [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., 2019. – 29 (1). – С. 101–131.
2. Клиническая фармакология и фармакотерапия : учебник / под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. – 3-е изд., доп. и перераб. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 830 с.
3. Пиманов, С.И. Идиосинкразические лекарственные поражения печени: диагностика и лечение / С.И. Пиманов, Е.В. Макаренко // Мед. совет, 2017. – № 5. – С. 100–107.
4. Case Definition and Phenotype Standardization in Drug- Induced Liver Injuries / G.P. Aithal [et al.] // Clin. Pharm. Ther., 2011. – Vol. 89. – P. 806–815.
5. Hepatic damage by natural remedies / R. Andrade, I. Medina-Caliz, A. Gonzalez-Jimenez [et al.] // Semin. Liver Dis., 2018. – Vol. 38. – P. 21–40.
6. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) / O. Bruyere, G. Honvoa, N. Veronese [et al.] // Semin Arthritis Rheum., 2016. – Vol. 45 (Suppl 4S). – P. 34–41.
7. Herbal hepatotoxicity: current status, examples, and challenges / C. Calitz, L. du Plessis, C. Gouws [et al.] // Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol., 2015. – Vol. 11. – P. 1551–1565.
8. On behalf of the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury / N.P. Chalasani, P.H. Hayashi, H.L. Bonkovsky [et al.] // Am. J. Gastroenterol., 2014. – Vol. 109. – P. 950–966.
9. Chan, K. Some aspects of toxic contaminants in herbal medicines / K. Chan // Chemosphere, 2003. – Vol. 52. – P. 1361–1371.
10. Danan, G. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update / G. Danan, R. Teschke // Int. J. Mol. Sci., 2016. – Vol. 17. – P. 14 ; doi:10.3390/ijms17010014.
11. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced Liver Injury // J. Hepatol., 2019. – Vol. 70. – P. 1222–1261.
12. Ekor, M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety / M. Ekor // Front. Pharmacol., 2014. – Vol. 4. – P. 177.
13. García-Román, R. Acetaminophen-induced liver damage in hepatic steatosis / García-Román R. Francés R. // Clin. Pharmacol. Ther., 2020. – Vol. 107. – P. 1068–1081.
14. Gillessen, A. Effect of silymarin on liver health and quality of life. Results of a non-interventional study / A. Gillessen, H. H.-J. Schmidt // MMW – Fortschritte der Medizin., 2014. – Vol. 156 (Suppl. 4). – P. 120–126.

15. Haque, T. Drug-induced liver injury: pattern recognition and future directions / T. Haque, E. Sasatomi, P.H. Hayashi // *Gut Liver.*, 2016. – Vol. 10. – P. 27–36.

16. Helmy, A. Review article: updates in the pathogenesis and therapy of hepatic sinusoidal obstruction syndrome / A. Helmy // *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006. – Vol. 23. – P. 11–25.

17. Hoppmann, N.A. Drug-induced liver injury in the setting of chronic liver disease / N.A. Hoppmann, M.E. Gray, B.M. McGuire // *Clin. Liver Dis.*, 2020. – Vol. 24. – P. 89–106.

18. Milk thistle for the treatment of liver disease: a systematic review and meta-analysis / B.P. Jacobs, C. Dennehy, G. Ramirez [et al.] // *Am. J. Med.*, 2002. – Vol. 113. – P. 506–515.

19. Kaplowitz, N. Acetaminophen hepatotoxicity: what do we know, what don't we know, and what do we do next? / N. Kaplowitz // *Hepatology*, 2004. – Vol. 40. – P. 23–26.

20. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study / A.M. Larson, J. Polson, R.J. Fontana [et al.] // *Hepatology*, 2005. – Vol. 42. – P. 1364–1372.

21. Lewis, J.H. Drug-induced liver disease / J.H. Lewis, H.J. Zimmerman // *Med. Clin. North. Am.*, 1989. – Vol. 73. – P. 775-792.

22. Liver injury from herbal and dietary supplements / V.J. Navarro, I. Khan, E. Björnsson [et al.] // *Hepatology*, 2017. – Vol. 65. – P. 363–373.

23. Reuben, A. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study / A. Reuben, D.G. Koch, W.M. Lee // *Hepatology*, 2010. – Vol. 52. – P. 2065–2076.

24. U.S. Department of Health and Human Services FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation, 2009 : <https://www.fda.gov/downloads/Guidances/UCM174090.pdf>.

25. Drug-induced Liver Injury (DILI) Study Group; Society of Hepatology (CSH); Chinese Medical Association (CMA). CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury / Yu Y.-Ch., Mao Y.-M., Chen Ch.-W. [et al.] // *Hepatol. Int.*, 2017. – Vol. 11. – P. 221–241.

26. Zen, Y. Checkpoint inhibitor-induced liver injury: A novel form of liver disease emerging in the era of cancer immunotherapy / Y. Zen, M.M. Yeh // *Semin Diagn. Pathol.*, 2019. – Vol. 36. – P. 364–440.

27. Zimmerman, H.J. Drug-induced liver disease. In: *Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver* / H.J. Zimmerman. – N.Y. : Appleton-Century-Crofts, 1978. – P. 351–353.

28. Zimmerman H.J. Drug-induced liver disease / H.J. Zimmerman // *Drugs.*, 1978. – Vol. 16. – P. 25–45.

29. Zimmerman, H.J. General aspects of drug-induced liver disease / H.J. Zimmerman, K. Ishak // *Gastroenterol. Clin. North. Am.*, 1995. – Vol. 24. – P. 739–



Учебное издание

**Силивончик** Наталья Николаевна  
**Захаренко** Александр Геннадьевич

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ В ТАБЛИЦАХ

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 28.12.2020. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,06. Уч.- изд. л. 1,57. Тираж 70 экз. Заказ 37.

Издатель и полиграфическое исполнение –  
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская  
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра общей врачебной практики

Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии

**Н.Н. Силивончик, А.Г. Захаренко**

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ  
В ТАБЛИЦАХ**

Минск БелМАПО  
2021

