

Клинические рекомендации – Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых – 2022-2023-2024 (11.11.2022) – Утверждены Минздравом РФ

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем,
связанных со здоровьем: K71

Год утверждения (частота пересмотра): 2022

Возрастная категория: Взрослые

Пересмотр не позднее: 2024

ID: 747

По состоянию на 11.11.2022 на сайте МЗ РФ

Разработчик клинической рекомендации

- Общероссийская общественная организация "Российское научное медицинское общество терапевтов"

- Научное общество гастроэнтерологов России

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Список сокращений

АИГ – аутоиммунный гепатит

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспарагинаминотрансфераза

АЯА – антиядерные антитела

БАД – биологически активные добавки

ВГЕ – вирусный гепатит Е

ВГН – верхняя граница нормы

ГКС – глюкокортикостероиды

ИЛПП – идиосинкразическое лекарственное поражение печени

ЛИПП – лекарственно-индуцированные поражения печени

ЛП – лекарственный препарат

ЛПП – лекарственное поражение печени

ЛС – лекарственное средство

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОПН – острая печеночная недостаточность

ПСХ – первичный склерозирующий холангит

ПХТ – полихимиотерапия

ФДД – фитопрепараты и/или диетические добавки

ФНО – альфа-фактор некроза опухоли альфа

ФП – фитопрепараты

FDA – агентство США по санитарному надзору за качеством медикаментов

ХЗП – хронические заболевания печени

ЦМВ – цитомегаловирус

ВПГ – вирус простого герпеса

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:

1. 3-х – или более кратное превышении ВГН АЛТ или АСТ;
2. более чем в 2 раза превышен верхний предел нормы общего билирубина сыворотки, без застоя желчи (определяется как менее чем двукратное превышение ВГН ЩФ);
3. отсутствие других причин подобной комбинации повышенных аминотрансфераз и общего билирубина сыворотки: вирусного гепатита, алкоголизма, ишемии, ранее выявленного заболевания печени или иного лекарства, способного вызвать наблюдаемое поражение.

Значение R – отношение 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 RousselUclaf, 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 по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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 заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

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

Наименования лекарственного средства/группы по АТХ	Характерный тип повреждения печени и его особенности
Противомикробные препараты системного действия	
Амоксициллин + клавулановая кислота**	Холестатический, однако, возможен и гепатоцеллюлярный; развитие ЛПП часто выявляется после отмены ЛП
Изониазид**	Острое гепатоцеллюлярное повреждение по типу острого вирусного гепатита
Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол + Триметоприм]**	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, часто имеет сходство с аутоиммунным гепатитом
Тетрациклин	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ)
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 препараты системного действия	
Флуконазол**	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), ЩФ, гипербилирубинемия, холестаза, желтуха, гепатоцеллюлярный

	некроз
Вориконазол**	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), ЩФ, лактатдегидрогеназы, гипербилирубинемия, гамма-глутамилтрансферазы,
Каспофунгин**	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), ЩФ, гипербилирубинемия
Итраконазол	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), гипербилирубинемия
Противовирусные препараты системного действия	
Зидовудин**	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), гипербилирубинемия, стеатоз с гепатомегалией
Диданозин**	Стеатоз, гепатомегалия
Атазанавир**	Холестаз, желтуха
Дарунавир**	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), стеатоз печени, гепатомегалия
Невирапин**	Гепатит, желтуха
Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы	
Циклоспорин**	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), гипербилирубинемия
Гемцитабин**	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), ЩФ, лактатдегидрогеназы, гипербилирубинемия, гамма-глутамилтрансферазы,
Меркаптопурин**	Внутрипеченочный холестаз, гепатотоксичность
Доцетаксел**	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), ЩФ, гипербилирубинемия
Тамоксифен**	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ)
Препараты для лечения сахарного диабета	
Гликлазид**	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), ЩФ
Глибенкламид**	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), внутрипеченочный холестаз
Антигистаминные средства системного действия	
Дезлоратадин	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), гипербилирубинемия
Гиполипидемические средства	
Фибраты	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), образование желчных камней
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (Статины)	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ)

Иммуностимуляторы	
интерферон бета-1a**, интерферон бета-1b**	Гепатоцеллюлярный тип повреждения
Интерферон альфа**	Гепатоцеллюлярный, сходный с аутоиммунным гепатитом
Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)	Гепатоцеллюлярный, может иметь черты аутоиммунного гепатита
Азатиоприн**	Холестатический либо гепатоцеллюлярный тип, однако может проявляться и портальной гипертензией (веноокклюзионная болезнь печени, узловая регенеративная гиперплазия)
Лекарственные растительные препараты, БАДы	
Экстракт зеленого чая (катехин)	Гепатоцеллюлярный
Анаболические стероиды	Холестатический
Пирролизидиновые алкалоиды (содержатся в некоторых чаях)	Синдром синусоидальной обструкции/веноокклюзионная болезнь печени
Препараты для заместительной гормональной терапии (Половые гормоны и модуляторы функции половых органов)	
Эстрогены Эстрадиол	Холелитиаз
Гестагены Прогестерон**	Холестатический синдром
Комбинированные препараты (с фиксированным сочетанием): Гестагены и эстрогены, фиксированные комбинации	Холестатический синдром
Противоэпилептические препараты	
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 препараты, анальгетики	
Парацетамол**	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), развитие печеночной недостаточности, некроза печени. Гепатотоксичность появляется 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
Иные	
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

Анаболические стероиды	Холестатический. Может проявляться печеночной пурпурой, узловой регенеративной гиперплазией либо, гепатоцеллюлярной карциномой
Галогенизированные углеводороды (АТХ код N 01AB)	Гепатоцеллюлярный. Может иметь иммуноаллергические черты, возможна гипертермия
Сульфасалазин**	Смешанный, гепатоцеллюлярный, либо холестатический. Часто имеет иммуноаллергические черты
Ингибиторы протонного насоса	Гепатоцеллюлярный тип повреждения (развивается крайне редко)
Ретиноиды Изотретиноин	Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), ЩФ, редко – гепатит, желтуха
Ацетилсалициловая кислота**	Редко – синдром Рейе, повышение активности "печеночных" трансаминаз
Препараты никотиновой кислоты	Повышение АСТ, АЛТ, ЛДГ. При длительном применении – жировая дистрофия печени
Антигепатопротекторы: Тиамазол** Пролилтиоурацил	Холестатическая желтуха, гепатит Гепатоцеллюлярный некроз, транзиторный холестаза

На долю антибактериальных препаратов для системного применения (АТХ код J01), противоэпилептических препаратов приходится более 60% всех ЛПП [3]. Среди нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) лидируют диклофенак** и нимесулид, в группе антибактериальных препаратов системного действия – амоксициллин + клавулановая кислота** [4].

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

Таблица 2. Факторы, предрасполагающие к идиосинкразическому ЛПП [5]

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:

1. Прямые гепатотоксические эффекты, обусловленные нарушением реакций окисления и гидроксилирования с образованием активных промежуточных метаболитов. Этот процесс происходит в результате самых различных изменений ферментов семейства цитохромов P450 (СYP), в том числе генетически детерминированных. В настоящее время индексируется более 1000 изоформ P450; их номенклатура представлена на сайте <http://www.cerpalles.ki.se> [5];

2. Нарушение конъюгации метаболитов с глутатионом, сульфатом и глюкуроном, 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 мультилекарственной резистентности) с последующим нарушением экскреции метаболитов ЛС с желчью, активацию иммунной системы с иницированием иммуновоспалительных реакций. Итогом этих нарушений биотрансформации выступает апоптоз клетки [6-9];

3. Блокада ферментов дыхательной цепи, приводящая к снижению продукции АТФ, изменению метаболизма жирных кислот и иницированию 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.) [11]

Фактор	Влияние	Лекарственный препарат
Возраст	Возраст старше 60 лет – увеличение частоты и тяжести	Изониазид**, нитрофурантоин, галотан**
	Дети до 10 лет	Вальпроевая кислота**, Аминосалициловая кислота и аналогичные препараты
Пол	Чаще у женщин, особенно хронический гепатит	Галотан**, миноциклин, нитрофурантоин

	Чаще у мужчин	Амоксициллин +клавулановая кислота**, азатиоприн**
Доза	Уровень в крови напрямую связан с гепатотоксичностью	Парацетамол**, ацетилсалициловая кислота**, некоторые растительные препараты, БАД
	Идиосинкразические	Тетрациклин**
	реакции, частично зависимые от дозы	
	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**, эритромицин, диклофенак**, ибупрофен**, сульфаниламиды (АТХ код А07АВ), Противовоспалительные препараты (АТХ код S01BC)
Другие лекарства	Изониазид**, зидовудин**, низкие пороговые дозы фенитоина**	Взаимодействие с парацетамолом**
	Другие противосудорожные препараты повышают риск гепатотоксичности	Взаимодействие с вальпроевой кислотой** (АТХ код N 03AG01)
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**, 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 (АТХ код А07АВ)
Хроническая болезнь почек	Повышенный риск повреждения печени и фиброз печени	Тетрациклин**, метотрексат**
Трансплант	Повышенный риск сосудистой	Азатиоприн**, бусульфан**

ация	токсичности	
------	-------------	--

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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 лекарственных растительных препаратов и 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, 4]. Во всем мире в структуре пациентов, госпитализируемых с патологией печени, 2-5% составляют пациенты с лекарственной желтухой (холестаазом), 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 парацетамола**, лекарственных препаратов, применяемых в лечении ВИЧ-инфекции, противоэпилептических препаратов (вальпроевая кислота**), анальгетиков, антибактериальных препаратов системного действия и противоопухолевых препаратов.

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 амоксициллин + клавулановая кислота**, аторвастатина** и каптоприла**.

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

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

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

В 2012 году в США впервые был создан веб-сайт LiverTox (<http://www.livertox.nih.gov>)

(2012) [15], а в 2014 году Американский колледж гастроэнтерологии (ACG) опубликовал первое клиническое руководство, нацеленное на диагностику и ведение пациентов с ЛПП [3]. Сегодня на сайте LiverTox существует информация о более 700 препаратов с гепатотоксическими реакциями. При чем наиболее частой причиной развития ЛПП в Америке является применение таких препаратов, как антибактериальные препараты, ФП и диетические добавки.

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

В Российской Федерации (РФ) острые медикаментозные поражения печени регистрируются у 2,7% госпитализированных пациентов. Как правило, они связаны с применением противотуберкулезных, антибактериальных препаратов, анальгетиков, гормональных, противоопухолевых, антигипертензивных средств и антиаритмических препаратов [17]. Опубликованные основательные обзоры российских авторов также доказывают необходимость изучения практически врачом этой сложной патологии.

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

Истинная распространенность и заболеваемость ЛПП, ассоциированных с приемом БАДов, неизвестны. Испанские ученые считают, что до 2% токсического поражения печени у взрослых и до 5% у детей обусловлены применением лекарственных трав и БАДов. В американском исследовании DILIN отмечено увеличение доли случаев ЛПП, связанных с БАДами, в период с 2004-го по 2012 г. Они были причиной 16% всех случаев ЛПП, 1/3 из них была представлена средствами для бодибилдинга, а 1/4 – добавками для снижения веса [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% ЛПП.

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. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

К71 – 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 (K.70);
- синдром Бадда-Киари (I82.0);

К71.0 Токсическое поражение печени с холестазом. Холестаза с поражением гепатоцитов. "Чистый" холестаза;

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. Токсические поражение печени с: очаговой узелковой гиперплазией, печеночными гранулемами, пелиозом печени, веноокклюзионной болезнью печени;

К71.9 Токсическое поражение печени неуточненное.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

1. прямое повреждающее действие (тип А);
2. 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]

1. 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);

2. Холестатический – типично повышение активности ЩФ $> 2N$ или соотношение АЛТ/ЩФ ≤ 2 при хроническом течении;

3. 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].

Таблица 4. Степени тяжести ЛПП

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: - печеночная недостаточность (МНО $> 1,5$, асцит или энцефалопатия); - отказ другого органа вследствие ЛПП (почек или легких)
Фатальная или трансплантация	Смерть или трансплантация печени

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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 противоопухолевые препараты, антидепрессанты, антиаритмические препараты. Фактором, способствующим переходу гепатита в хроническое состояние, является длительный прием ЛП [19].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза

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

Диагностика ЛПП традиционно включает: оценку интервала между началом приема ЛС и развитием поражения печени, клинические признаки, длительность и течение периода восстановления, оценку конкретных факторов риска ЛП, исключение других причин поражения печени, учет предшествующих данных о гепатотоксичности ЛС. [9].

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

- a) повышение активности АЛТ $> 2\text{ВГН}$;
- b) или повышение уровня связанного билирубина $> 2\text{ВГН}$;
- c) или сочетание повышения активности АСТ, ЩФ и уровня общего билирубина (один из показателей $> 2\text{ВГН}$).

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

- Шкала RUCAM рекомендуется для использования в качестве полуколичественной системы оценки у пациентов с подозрением на ЛПП для оценки возможного ЛПП при приеме конкретного лекарственного препарата [1, 9, 57, 58, 59].

Уровень убедительности рекомендаций **B** (Уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: при оценке возможной ЛПП по шкале RUCAM (**Приложение Г**)

величина баллов > 9 указывает на то, что корреляция между подозреваемым лекарством (препаратами) и ЛПП "весьма вероятна", 6-8 баллов – связь "вероятна", 3-5 баллов – "возможна", 1-2 балла – связь "маловероятна", а количество баллов ≤ 0 означает "исключение" возможности ЛПП при приеме данного ЛП.

- С целью дифференциальной диагностики АИГ-подобного ЛПП с аутоиммунным гепатитом (АИГ) рекомендуется тщательно собирать "лекарственный" анамнез у пациента, анализировать аутоиммунные индексы, наблюдать в динамике клинико-лабораторные сдвиги при отмене препарата и реакции на введение стероидов (если показано) и, при необходимости, выполнять патолого-анатомическое исследование биопсийного материала печени для дальнейшей дифференциальной диагностики [1, 9].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

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

Уровень убедительности рекомендаций **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

- Диагностический алгоритм при ЛПП 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 **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

2.1. Жалобы и анамнез

Клинические проявления ЛПП варьируют от бессимптомного варианта заболевания до тяжелых фульминантных форм с острой печеночной недостаточностью. Основные клинические симптомы при ЛПП также зависят от типа ЛПП (холестатический, гепатоцеллюлярный, смешанный). Это могут быть: утомляемость и слабость, повышение температуры тела; отсутствие аппетита; потеря массы тела, тошнота, рвота, абдоминальная боль; зуд, кожная сыпь; желтуха (изменения цвета кожи и слизистых, кала, мочи); кровотечения.

2.2. Физикальное обследование

Физикальное обследование включает оценку общего состояния, уровня сознания, наличия лихорадки, изменения кожных покровов и слизистых (сыпь, расчесы, желтуха), гепато и спленомегалии, болезненности при пальпации органов, асцита, отеков, геморрагии, признаков хронических заболеваний печени (телеангиоэктазии, ксантелазмы и др.), признаков заболеваний других органов.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- У лиц с подозрением на ЛПП рекомендуется определение активности АЛТ, ЩФ в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня альбумина в крови в целях установления диагноза [1, 67, 68].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

- У лиц с подозрением на гепатоцеллюлярное либо смешанное ЛПП рекомендуется исключить острые вирусные гепатиты (А, В, С, Е) с проведением лабораторных диагностических исследований, рекомендованных в соответствующих клинических рекомендациях [1, 3, 9].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

- У лиц с подозрением на гепатоцеллюлярное либо смешанное ЛПП рекомендуется исключить аутоиммунный гепатит с проведением следующих исследований [1, 3, 9, 17]:

- определение антител классов IgG в крови;

- определение антител к гладкой мускулатуре, IgG + А + М (Smooth Muscle Antibodies, SMA, ASMA, IgG + А + М) в крови.

Уровень убедительности рекомендаций **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

- Определение антител класса М (anti-HEV IgM) к вирусу гепатита Е (Hepatitis E virus) в крови не рекомендовано в связи с неоднозначностью и отсутствием унификации технических параметров существующих в настоящее время коммерческих тестов. Тем не менее, следует рассмотреть возможность проведения данного исследования в случае повышенной клинической настороженности (например, при недавних поездках в эндемичные регионы) [1, 3, 9].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

- Рекомендуется исключение следующих заболеваний с проведением лабораторных диагностических исследований, рекомендованных в соответствующих клинических рекомендациях, при исключении распространенных вирусных гепатитов (А, В, С) либо при наличии клинических признаков, характерных для указанных заболеваний, например атипичного лимфоцитоза, лимфаденопатии:

- острая инфекция, вызванная цитомегаловирусом (ЦМВ);

- острая вирусная инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ);

- острая вирусная инфекция, вызванная вирусом герпеса простого (ВПГ) [1, 3, 9].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

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

Уровень убедительности рекомендаций **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

- Выполнение серологических исследований (определение антител к гладкой мускулатуре, IgG + А + М (Smooth Muscle Antibodies, SMA, ASMA, IgG + А + М) в крови) на первичный билиарный цирроз рекомендуется проводить пациентам с отсутствием явных признаков патологии билиарного тракта по результатам визуализирующих исследований органов брюшной полости (ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, магнитно-резонансной холангиографии (МРХГ), если таковые выполнялись для исключения заболеваний печени и билиарного тракта как возможной причины повышения в крови показателей цитолиза и холестаза [1, 3, 17].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (Уровень достоверности доказательств – 5)

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- 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 инфильтративных процессов [1, 3, 9].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

- Проведение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии 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 **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

- Выполнение биопсии печени с последующим патолого-анатомическим исследованием биопсийного материала печени с целью верификации диагноза рекомендуется в следующих случаях [1, 3, 17]:

- если одной из возможных причин повреждения печени является аутоиммунный гепатит и предполагается проведение иммуносупрессивной терапии [1, 3].

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

- 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].

- если предполагается продолжение приема подозреваемого лекарственного средства либо его повторное назначение [1, 3].

- 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 **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

2.5. Иные диагностические исследования

Отсутствуют.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

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 **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: поводом для отмены "причинного" препарата служит любое повышение активности АЛТ в сочетании с изменением одного из функциональных печеночных показателей: общего билирубина, альбумина, протромбинового времени или международного нормализованного отношения (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 аминотрансфераз (например, > 5ВГН, закон Хая, либо развитие желтухи). Исключением из данной рекомендации могут быть угрожающие жизни состояния при невозможности проведения альтернативного лечения [1, 3].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

- 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 **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

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

Уровень убедительности рекомендаций **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

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 **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

- Не рекомендуется комбинировать два или более типа противовоспалительных и гепатопротекторных средства для лечения или профилактики ЛПП в связи с отсутствием доказательной базы по валидации данных схем при ЛПП [1, 3, 10, 11].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

3.2. Медикаментозное лечение

Ацетилцистеин**

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

- При подозрении на ЛПП, вызванный парацетамолом**, рекомендуется начать лечение

ацетилцистеином** как можно раньше [56].

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

Комментарии: исходя из степени тяжести ЛПП, #ацетилцистеин** рекомендуется назначать в дозе 50-150 мг/кг/день в течение как минимум 3 дней [1, 3].

#Левокарнитин

- #Левокарнитин рекомендовано назначать всем пациентам с острой или хронической интоксикацией вальпроевой кислотой** (даже без признаков нарушения ферментативной функции печени по данным биохимического скрининга и без гипераммонемии) в дозе от 100 мг/кг каждые 6 ч до максимальной дозы, составляющей 3000 мг/сут. При лечении пациентов с симптомами гипераммонемии, клиническими и лабораторными маркерами ВК-индуцированного токсического повреждения печени, дозу левокарнитина рекомендуют увеличивать, при этом начальная доза должна составлять 100 мг/кг внутривенно болюсно с дальнейшим повышением ее до максимальной дозы – 6000 мг/сут. через инфузомат в течение 30-60 мин. А затем препарат дополнительно вводится в дозе 15 мг/кг каждые 4 ч внутривенно медленно в течение 10-30 мин, пока не будет наблюдаться клиническое улучшение состояния пациента [62].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: L-Карнитин (природное вещество, родственное витаминам группы B) синтезируется в организме человека в достаточном объеме и присутствует в тканях поперечнополосатых мышц и печени. В исследовании с участием 92 пациентов с тяжелой формой ЛПП, обусловленного вальпроевой кислотой**, показано, что почти половина пациентов, получавших левокарнитин, выжили в сравнении с пациентами, получавшими исключительно поддерживающую интенсивную терапию (их выживаемость составила 10%).

Глицирризиновая кислота

- Применение глицирризиновой кислоты, в том числе в фиксированных комбинациях, не рекомендуется при ЛПП из-за отсутствия доказательств ее эффективности [24].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: влияние глицирризиновой кислоты на течение ЛПП, хоть и представляет собой большой практический интерес, изучено недостаточно. Большинство работ, 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 медицины, что сделало невозможным вывод о его эффективности [23, 24].

Расторопши пятнистой плодов экстракт

Назначение расторопши пятнистой плодов экстракт рекомендовано при ЛПП при применении антипсихотических средств (АТХ N 05A) и противотуберкулезных препаратов [48, 49] в силу описанных в исследованиях положительных эффектов.

Уровень убедительности рекомендаций **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: имеется ряд исследований эффективности Расторопши пятнистой плодов экстракта при ЛПП, связанных с приемом антипсихотических средств (АТХ N 05A) и противотуберкулезных препаратов. В исследованиях отмечено, что в среднем было

достигнуто достоверное снижение ($P < 0,001$) всех зарегистрированных лабораторных показателей. Уже через два месяца это привело к явному улучшению печеночных симптомов и повышению качества жизни.

#Адеметионин**

- #Адеметионин** рекомендуется назначить при ЛПП как препарат выбора у онкогематологических пациентов при применении курсов полихимиотерапии с развитием цитолитического и холестатического синдромов (например, капецитабин** + оксалиплатин**+ бевацизумаб**), а также у лиц с иммуносупрессивной терапией и ЛПП (на метотрексате**, циклоспорине**, глюкокортикостероидах), поскольку в ряде клинических исследований показана его эффективность у данной категории пациентов [19, 23, 24].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: адеметионин** зарегистрирован 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. Адеметионин** может быть использован у пациентов с ЛПП противоопухолевыми препаратами при наличии цитолитического синдрома [26]. Имеются экспериментальные исследования, свидетельствующие об эффективности – адеметионина** 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]. SantiniD 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. В исследовании Vincenzi B. и Daniele S. 78 пациентов 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) [17].

Орнитин

- Орнитин рекомендован при ЛПП при наличии печеночной энцефалопатии в составе комплексной терапии [27, 63, 64]. Способ применения: Внутрь, после еды, по 1-2 пакетика гранулята, предварительно растворенного в 200 мл жидкости, 2-3 раза в сутки. Внутривенно, при печеночной энцефалопатии, в зависимости от степени тяжести состояния – до 40 г (8 ампул) в сутки; максимальная скорость инфузии – 5 г/ч. (согласно инструкции к препарату).

Уровень убедительности рекомендаций **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: обладает детоксикационным действием, снижая повышенный уровень аммиака в организме, в частности, при заболеваниях печени. Действие препарата связано с его участием в орнитиновом 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 снотворными и седативными средствами (АТХ N 05C) (например: барбитуратами и их производными (АТХ код N 05CA) [24].

#Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)**

- #УДХК** рекомендуется назначить в составе комплексной терапии при ЛПП с развитием холестатического и смешанного вариантов, развившихся вследствие приема метотрексата**, флутамида**, циклоспорина**, микофеноловой кислоты*, микофенолата мофетила** поскольку в ряде клинических исследований показана ее эффективность у данной категории пациентов [19, 24]. Рекомендуемый режим применения УДХК: 13-15 мг/кг в сутки в 2-3 приема, возможен длительный многомесячный прием до разрешения явлений повреждения печени [17].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: имеются сообщения об эффективности УДХК** в лечении холестатического и смешанного вариантов ЛПП, развившихся вследствие приема метотрексата**, флутамида** (антиандрогенное противоопухолевое средство), 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 ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), назначение 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 патолого-анатомического исследования материала печени [30, 31]. Ряд работ продемонстрировал эффективность УДХК в лечении ЛПП после трансплантации печени и при проведении иммуносупрессивной терапии, однако, необходимы крупные высококачественные исследования [24].

#Фосфолипиды

- #Фосфолипиды рекомендуется назначить при ЛПП в составе комбинированной терапии при использовании противотуберкулезных препаратов, ловастатина, поскольку в ряде клинических исследований показана их эффективность у данной категории пациентов [24].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: использование фосфолипидов при ЛПП противотуберкулезными препаратами 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].

Режим дозирования – в дозе 50 мг/6 часов в течение 2 недель [24], при беременности – внутривенно в дозировке 5,0 мл в течение 7-10 дней, затем капсулы 300 мг по 2 капсулы 3 раза в день в течение 2-3 недель [70].

Инозин + Меглюмин + Метионин + Никотинамид + Янтарная кислота

- Инозин + Меглюмин + Метионин + Никотинамид + Янтарная кислота рекомендуется назначить как препарат выбора при ЛПП на фоне применения доцетаксела**, эрлотиниба**, гемцитабина**, иматиниба**, иринотекана**, паклитаксела**, сорафениба**, топотекана, винорелбина** и в целях профилактики развития ЛПП, поскольку в ряде клинических исследований показана их эффективность у данной категории пациентов [24, 65].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: имеются исследования применения Инозин + Меглюмин + Метионин + Никотинамид + Янтарная кислота при ЛПП на фоне противоопухолевой терапии. 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 [65]:

для профилактики ЛПП – #Инозин + Меглюмин + Метионин + Никотинамид + Янтарная кислота 400 мл внутривенно капельно 1 раз в сутки не менее 4 инфузий [65];

для лечения ЛПП – Инозин + Меглюмин + Метионин + Никотинамид + Янтарная кислота 400 мл внутривенно капельно 2 раза в сутки не менее четырех дней после каждого курса ПХТ при различных формах онкопроцесса [9, 23, 65].

Режим введения Инозин + Меглюмин + Метионин + Никотинамид + Янтарная кислота для лечения и #профилактики ЛПП, индуцированных противотуберкулезными препаратами: 400 мл внутривенно 1 раз в сутки в течение 10 дней [9].

#Таурин

- #Таурин в дозе 500 мг 2 раза в день в течение 3-х месяцев рекомендуется назначить как препарат выбора как в целях профилактики ЛПП, так и в целях лечения ЛПП на фоне противотуберкулезной терапии, поскольку в ряде клинических исследований показана его эффективность у данной категории пациентов [24, 31, 32, 66].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (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, антиоксидантные 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 500 мг 2 раза в день в течение месяца таурин может быть использован для профилактики и лечения ЛПП у пациентов, получающих противотуберкулезную терапию [54].

#Лаеннек

- #Лаеннек рекомендуется при ЛПП, вызванных противовирусной терапией при хроническом вирусном гепатите В или С, поскольку в ряде клинических исследований показана их эффективность у данной категории пациентов [37, 38, 39, 40].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: биологически активные вещества и факторы роста, находящиеся в

Лаеннеке, 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 Лаеннеке при лекарственных гепатитах, развившихся при лечении вирусных гепатитов В и С [37, 38, 39]. В парацетамоловой модели острого отравления применение Лаеннеке приводило к нормализации уровня креатинина, уменьшению жировой инфильтрации печени повреждения паренхимы, стимуляции регенерации гепатоцитов [41]. Способ применения: в/м по 2 мл в сутки 3 раза в неделю. Для преодоления осложнений на стандартную терапию (лихорадка, мышечная слабость и гематологические осложнения) в\в капельно – 2 раза в неделю 4 мл препарата растворить в 500 мл 5% раствора декстрозы**. Курс лечения – 3-6 месяцев [38]

Глюкокортикостероиды (ГКС)

- Применение ГКС рекомендуется в случаях подозрения на аутоиммуноподобный фенотип ЛПП [60, 61, 69]

Уровень убедительности рекомендаций **C** (Уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: при подозрении на аутоиммунный фенотип ЛПП дифференцировать истинный лекарственно-индуцированный АИГ можно лишь оценкой варианта ответа на терапию ГКС и динамическое наблюдение, при этом аутоиммуноподобное ЛПП после отмены ГКС не рецидивирует в отличие от истинного АИГ. #Преднизолон** назначается в дозе 40-60 мг/сутки в течение 3-5 дней, затем 20 мг/сутки с последующим постепенным снижением дозы на 5-10 мг после нормализации биохимических показателей в течение 6 мес. [69].

3.3. Хирургическое лечение

Трансплантация печени

- Трансплантация печени рекомендуется для пациентов с острым и подострым ЛПП и декомпенсированным циррозом печени [1, 3, 55].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

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

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Принципы медицинской реабилитации после развившегося ЛПП в настоящее время не формулированы.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1. Профилактика

- Для пациентов с существующим ХЗП или множественными факторами рисками 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, 17].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

- 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 нерецептурные лекарственные средства [1, 3, 17].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

- 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, 17].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

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 лекарственные 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, 17].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

- Рекомендуется использование врачами и пациентами ресурсов интерактивных веб-сайтов, таких как HeraTox 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, 17].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

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 [9, 34].

- Рекомендуется контролировать уровень биохимических показателей состояния печени (АЛТ, АСТ, ЩФ ГГТП, билирубин) в сыворотке крови с интервалом 4-6 недель, особенно в течение первых 6 месяцев лечения лекарственным средством, обладающим побочными действиями в виде поражения печени гепатотоксичностью: повышение уровня печеночных трансаминаз и/или гамма-глутаминтранспептидазы и/или щелочной фосфатазы [9, 17, 34].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

- Для минимизации риска повторного ЛПП врачу, 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 [9, 17, 34].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

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.

5.2. Диспансерное наблюдение

- Пациентам с ЛПП рекомендовано находиться под наблюдением врача до полного клинического и лабораторного разрешения ситуации. Пациенты с острой формой ЛПП, протекающей по холестатическому типу, имеют более высокий риск развития хронического поражения печени и требуют более тщательного и долгосрочного наблюдения. Пациенты с ЛПП, имитирующим аутоиммунный гепатит, должны наблюдаться пролонгировано, для исключения рецидива истинного аутоиммунного гепатита [17].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (Уровень достоверности доказательств 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

Организация оказания медицинской помощи пациентам с ЛПП проводится на основании: Приказа от 12 ноября 2012 г. N 906н "Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "Гастроэнтерология" Министерства здравоохранения Российской Федерации (Зарегистрировано в Минюсте России 21 января 2013 г. N 2664).

Медицинская помощь оказывается поэтапно:

- Амбулаторный этап: сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, лабораторные и инструментальные методы обследования (Общий (клинический) анализ крови, Анализ крови биохимический общетерапевтический, УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС и др.).

- Стационарный этап: госпитализация пациентов с 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 печеночных трансаминаз > 10 норм), прогрессирующей печеночно-клеточной недостаточности, печеночной энцефалопатии, для решения вопроса о трансплантации печени.

В большинстве случаев наблюдение и лечение пациентов с 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.

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).

Критерии выписки пациента из стационара:

- регрессия клинических симптомов холестаза при его наличии в дебюте заболевания;
- Уменьшение/исчезновение симптомов интоксикации при его наличии в дебюте заболевания;
- регрессия измененных функциональных проб печени: ЩФ < 2ВГН, АЛТ < 2ВГН, отсутствие прогрессирования заболевания печени (отсутствие печеночно-клеточной недостаточности: нормальный уровень альбумина, общего билирубина, МНО < 1,5);
- уменьшение гепатомегалии по результатам УЗИ органов брюшной полости.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

В настоящее время нет универсальных лекарственных препаратов, рекомендованных для терапии ЛПП. При развитии острого тяжелого ЛПП, протекающего с выраженной печеночной недостаточностью, тактика ведения пациента должна обсуждаться совместно с центром трансплантации печени. Выбор гепатопротективной терапии должен основываться на степени тяжести ЛПП, его фенотипе и особенностях фармакокинетики и фармакодинамики причинного лекарственного средства. Возможно использование различных гепатопротективных препаратов с учетом типа ЛПП. При назначении ЛС с высоким риском гепатотоксичности возможно превентивное назначение препаратов гепатопротективной направленности.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№ п/п	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств	Оценка выполнения
1.	Выполнена оценка лекарственного анамнеза пациента	C	5	Да/Нет
2.	Выполнена оценка гепатотоксичности препарата/тов по шкале RUCAM (гепатоцеллюлярный тип, холестатический тип)	C	2	Да/Нет
3.	Выполнена оценка лабораторных печеночных проб (АЛТ, ЩФ, общий билирубин, альбумин, МНО)	C	5	Да/Нет
4.	Выполнены визуализирующие исследования – УЗИ либо КТ, либо МРТ – органов брюшной полости с целью исключения патологии билиарного тракта и инфильтративных процессов	C	5	Да/Нет
5.	Исключены острые вирусные гепатиты (А, В, С, Е), острые инфекции, вызванные цитомегаловирусом (ЦМВ);	C	5	Да/Нет

	вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ); вирусом герпеса простого (ВПГ) с проведением лабораторных диагностических исследований, рекомендованных в соответствующих клинических рекомендациях			
6.	Выполнены серологические исследования (определение антител к гладкой мускулатуре, IgG + A + M (Smooth Muscle Antibodies, SMA, ASMA, IgG + A + M) в крови) для исключения аутоиммунных заболеваний печени	С	5	Да/Нет
7.	При подозрении на ЛПП, особенно при быстром повышении уровня ферментов печени либо наличии печеночно-клеточной недостаточности (особенно быстро прогрессирующей) незамедлительно отменено подозреваемое(-ые) лекарственное(-ые) средство(-а).	С	5	Да/Нет
8.	При подозрении на ЛПП, вызванный парацетамолом**, начато лечение ацетилцистеином** как можно раньше	С	1	Да/Нет
9.	При ЛПП, вызванном вальпроевой кислотой, назначен Лецитин	С	5	Да/Нет
10.	При ЛПП с развитием холестатического и смешанного вариантов назначена** #УДХК** в составе комплексной терапии	С	5	Да/Нет
11.	При ЛПП на фоне противотуберкулезной терапии назначен #Таурин в дозе 500 мг 2 раза в день в течение 3-х месяцев как препарат выбора	С	2	Да/Нет
12.	При подозрении на аутоиммуноподобный фенотип ЛПП назначены ГКС	В	2	Да/Нет
13.	Пациент взят на диспансерное наблюдение до полного клинического и лабораторного разрешения ситуации	С	5	Да/Нет

Список литературы

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. N 1, С. 13-21
3. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(7): 950-966.
4. Bjornsson ES. Drug-induced liver injury: an overview over the most critical compounds. *Arch Toxicol*, 2015, 89(3): 327-334.
5. Sim S.C., Ingelman-Sundberg M. Update on allele nomenclature for humancytochromes P450 and the human cytochrome P450 allele (CYP-allele) nomenclature database // *Methods Mol. Biol.* – 2013. – N 987. – P. 251-259.
6. Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: Издательский дом "М-Вести", 2002. – 416 с.
7. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting // *J. Hepatol.* – 1990. – Vol. 11, N 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, N 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. 57 с.
10. Байкова И.Е., Никитин И.Г. Лекарственное поражение печени. *PMЖ*. 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 // *PMЖ*. 2012. N 3. – С. 107
12. Licata A. Adverse drug reactions and organ damage: The liver. *Eur J Intern Med*, 2016, 28: 9-16
13. Bjornsson ES. Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis*, 2014, 34(2): 115-122.
14. Hillman L, Gottfried M, Whitsett M, et al. Clinical features and outcomes of complementary and alternative medicine induced acute liver failure and injury. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111(7): 958-965.
15. Hoofnagle JH, Serrano J, Knoben 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.
18. Naga P, Chalasani, Paul H, Hayashi et al. MDACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Am J Gastroenterol* advance online publication, 17 June 2014; doi: 10.1038/ajg.2014.131.
19. Полунина Т.Е. Лекарственные поражения печени // *PMЖ*. "Медицинское обозрение". – 2018. N 7(I). С. 7-12
20. Методические рекомендации по применению VisionInternationalpeoplegroup для оптимизации рациона питания и поддержания здоровья человека. М., – 2010. – 296 с.
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. N 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.
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.
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, N 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.
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.
31. Л.А. Звенигородская, Л.Б. Лазебник, Е.А. Черкашова, Л.И. Ефремов. Статиновый гепатит. Трудный пациент. 2009. – N 4-5. – с. 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. N 3. С. 96-101.
35. Королева М.В. Возможности патогенетической терапии лекарственного поражения печени при туберкулезе. *Журнал Инфектологии* 2014; Том 6, N 3.
36. Ших Е.В., Сизова О.С., Махова А.А. Возможности применения гепатопротекторов в комбинированной терапии онхомикозов // *РМЖ* 2014; N 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, N 11 2016 г. – 94-99. 13.
38. Рекомендации НОГР по применению гидролизата человеческой плаценты при заболеваниях печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. Выпуск 136, N 12 2016 г. – с. 75-77.
39. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Зверков И.В. и др. "Лаеннек" в лечении некоторых заболеваний печени.// *Эффективная фармакотерапия*. – N 1.-2008 г. – с. 30-34.
40. Пахомов Д.В. Фармакологическая коррекция препаратом плацентарных гликозаминогликанов ряда побочных эффектов циклофосфана и преднизолона. Уфа, 1997 г.
41. 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. – N 1(1). – с. 44-51.
42. Еремина Е.Ю. Патология органов пищеварительной системы у беременных. Lambert

Academic Publishing. Германия. 2011.

43. 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. N 4. С. 112-117.

44. Drug Interaction Studies-Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling. URL: http://www.fda.gov/cder/guidance/6695_dft.htm.

45. Marschall H.U., Wagner M., Zollner G., Trauner M. Clinical hepatotoxicity. Regulation and treatment with inducers of transport and cofactors. Molecular pharmaceutics. 2007. V. 4. P. 895-910.

46. 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.

47. Еремина Е.Ю., Герасименко А.В., Герасименко И.В. Лекарственные поражения печени у беременных // Медицинский альманах. 2013. N 1 (25). С. 55-59.

48. Gillesen A, Herrmann WA, Kemper M, Morath H, Mann K. Effect of silymarin on liver health and quality of life. Results of a non-interventional study. MMW Fortschr Med. 2014; 156 (Suppl 4): 120 – 6.

49. Marjani M. et al. Evaluation of Silymarin for management of anti-tuberculosis drug induced liver injury: a randomized clinical trial // Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench. – 2019. – Т. 12. – N. 2. – С. 138.

50. Baskaran UL, Sabina EP. Clinical and experimental research in antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a review. J Integr Med. 2017; 15(1): 27-36. [https://doi.org/10.1016/S2095-4964\(17\), 60319-4](https://doi.org/10.1016/S2095-4964(17), 60319-4).

51. Gu J, Tang SJ, Tan SY, Wu Q, Zhang X, Liu CX, Gao XS, Yuan BD, Han LJ, Gao AP, Wu MY, Huang LH, Ma J, Xiao HP. An open-label, randomized and multi-center clinical trial to evaluate the efficacy of Silibinin in preventing drug-induced liver injury. Int J Clin Exp Med. 2015; 8(3): 4320 – 7.

52. Luangchosiri C, Thakkinstian A, Chitphuk S, Stitchantrakul W, Petraksa S, Sobhonslidsuk A. A double-blinded randomized controlled trial of silymarin for the prevention of antituberculosis drug-induced liver injury. BMC Complement Altern Med. 2015; 15: 334. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0861-7>. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0861-7>.

53. Vincenzi B, Russo A, Terenzio A, Galvano A, Santini D, Vorini F, Antonelli-Incalzi R, Vespasiani-Gentilucci U, Tonini G. The use of SAME in chemotherapy-induced liver injury. Crit Rev Oncol Hematol. 2018; 130: 70 – 7. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.06.019>.

54. Jingjing WU, Tao YANG, Changyuan WANG, Qi LIU, Jihong YAO, Huijun SUN, Tai-ichi KAKU, and Ke-Xin LIU*. Laennec Protects Murine from Concanavalin A-Induced Liver Injury through Inhibition of Inflammatory Reactions and Hepatocyte Apoptosis. Biol. Pharm. Bull. 31(11) 2040-2044 (2008); https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/31/11/31_11_2040/_article/-char/en

55. Reuben A. et al. Outcomes in adults with acute liver failure between 1998 and 2013: an observational cohort study // Annals of internal medicine. – 2016. – Т. 164. – N. 11. – С. 724-732. 3B

56. Chiew A. L. et al. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2018. – N. 2

57. Danan, G., & Benichou, C. (1993). Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug-induced liver injuries. Journal of Clinical Epidemiology, 46(11), 1323-1330. doi: 10.1016/0895-4356(93)90101-6

58. Benichou C., Danan G., Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs-II.

An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge //Journal of clinical epidemiology. – 1993. – Т. 46. – N. 11. – С. 1331-1336

59. Danan G., Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update //International journal of molecular sciences. – 2016. – Т. 17. – N. 1. – С. 14.

60. Wan Y. M. et al. Prednisone is not beneficial for the treatment of severe drug-induced liver injury: An observational study (STROBE compliant) //Medicine. – 2019. – Т. 98. – N. 26.4 С

61. Karkhanis J. et al. Steroid use in acute liver failure //Hepatology. – 2014. – Т. 59. – N. 2. – С. 612-621.

62. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В. Лечение острой и хронической интоксикации препаратами вальпроевой кислоты //Вестник Клинической больницы N 51. – 2012. – N. 1-3.

63. Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Ивашкин В.Т. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26. – N. 1. – С. 44-53.

64. Полухина А.В., Хайменова Т.Ю., Винницкая Е.В. Печеночная энцефалопатия: проблема фармакотерапии //Медицинский совет. – 2018. – N. 3.

65. Ивашкин В.Т. и др. Лекарственные поражения печени у онкологических пациентов //Онкогематология. – 2020. – Т. 15. – N. 3.

66. Королева М.В. Фармакоэкономический анализ эффективности таурина и урсодеооксиголевой кислоты у больных с лекарственно-индуцированным поражением печени //Международный научно-исследовательский журнал. – 2014. – N. 11-4 (30).

67. Тилеков Э.А. Диагностика нарушений функций печени //Медицина Кыргызстана. – 2012. – N. 1. – С. 59-65.

68. Давыдова А.В. Клиническая интерпретация биохимического анализа крови при заболеваниях печени: учебное пособие для студентов //Иркутск: ГОУ ВПО ИГМА. – 2013.

69. Hu, P. F., Wang, P. Q., Chen, H., Hu, X. F., Xie, Q. P., Shi, J., ... Xie, W. F. (2016). Beneficial effect of corticosteroids for patients with severe drug-induced liver injury. Journal of Digestive Diseases, 17(9), 618-627. doi: 10.1111/1751-2980.12383

70. Борисова Л.Г. Пальгова Л.К., Тарасова М.А., Жесткова Н.В. Применение эссенциальных фосфолипидов в лечении лекарственных поражений печени при беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66. N 2. С. 14-23

Приложение А1

Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

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 ФГБОУ ВО "Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А.И. Евдокимова" Минздрава России, Москва

Секретарь рабочей группы: Голованова Е.В. – профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО "Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А.И. Евдокимова" Минздрава России, Москва, д.м.н.

Члены рабочей группы:

Алексеенко С.А. – зав. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО "Дальневосточный государственный медицинский университет" Минздрава России, д.м.н., профессор

Арямкина О.Л. – зав. кафедрой внутренних болезней БУВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры "Сургутский государственный университет", д.м.н., профессор

Бакулин И.Г. – зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Сеченова" Минздрава России, д.м.н., профессор

Бакулина Н.В. – зав. кафедрой внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова" Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург, д.м.н., профессор

Барановский А.Ю. – главный гастроэнтеролог Северо-Западного Федерального округа России, руководитель научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Санкт-Петербургского государственного университета, Председатель общества гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов Санкт-Петербурга, Медицинский директор ММЦ "Юнион Клиник", д.м.н., профессор

Бондаренко О.А. – врач-клинический фармаколог БУ "Сургутская окружная клиническая больница"

Варганова А.Н. – врач-клинический фармаколог БУ "Сургутская окружная клиническая больница"

Волкова Т.В. – врач-клинический фармаколог БУ "Сургутская окружная клиническая больница"

Вологжанина Л.Г. – доцент кафедры факультетской терапии N 2 с курсом курортологии и немедикаментозной терапии ФГБОУ ВО "Пермский государственный медицинский университет имени акад. Е.А. Вагнера" Минздрава России, к.м.н.

Волчегорский И.А. – зав. кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России, д.м.н., профессор

Демичева Т.П. – доцент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО "Пермский государственный медицинский университет имени акад. Е.А. Вагнера" Минздрава России, к.м.н.

Долгушина А.И. – зав. кафедрой госпитальной терапии и диетологии ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России, д.м.н.

Маев И.В. – зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО "Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А.И. Евдокимова" Минздрава России, д.м.н., профессор, академик РАН

Минушкин О.Н. – зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии Центральной государственной медицинской академии медицинского центра Управления делами Президента РФ, д.м.н., профессор

Райхельсон К.Л. – профессор научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Санкт-Петербургского государственного университета, д.м.н.

Смирнова Е.Н. – зав. кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО "Пермский государственный медицинский университет имени акад. Е.А. Вагнера" Минздрава России, д.м.н., профессор

Тарасова Л.В. – профессор кафедры внутренних болезней БУВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры "Сургутский государственный университет", д.м.н.

Хлынова О.В. – зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО "Пермский государственный медицинский университет имени акад. Е.А. Вагнера" Минздрава России, д.м.н., профессор, член-корр. РАН

Цыганова Ю.В. – ассистент кафедры факультетской и госпитальной терапии ФГБОУ ВО "Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова" Минздрава России, к.м.н.

Все члены рабочей группы заявили об отсутствии конфликта интересов.

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 N 103н "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 N 54588).

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](#))

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 метаанализа
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 метаанализа
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 метаанализа
2.	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
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
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	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)
С	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, врачей-терапевтов, врачей-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 – 1 раз в три года.

Приложение А3

Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

- 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 N 103н "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 N 54588);

- Приказ от 12 ноября 2012 г. N 906н "Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "Гастроэнтерология" Министерства здравоохранения Российской Федерации (Зарегистрировано в Минюсте России 21 января 2013 г. N 2664);

- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 мая 2017 года N 203н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи".

Алгоритмы действий врача

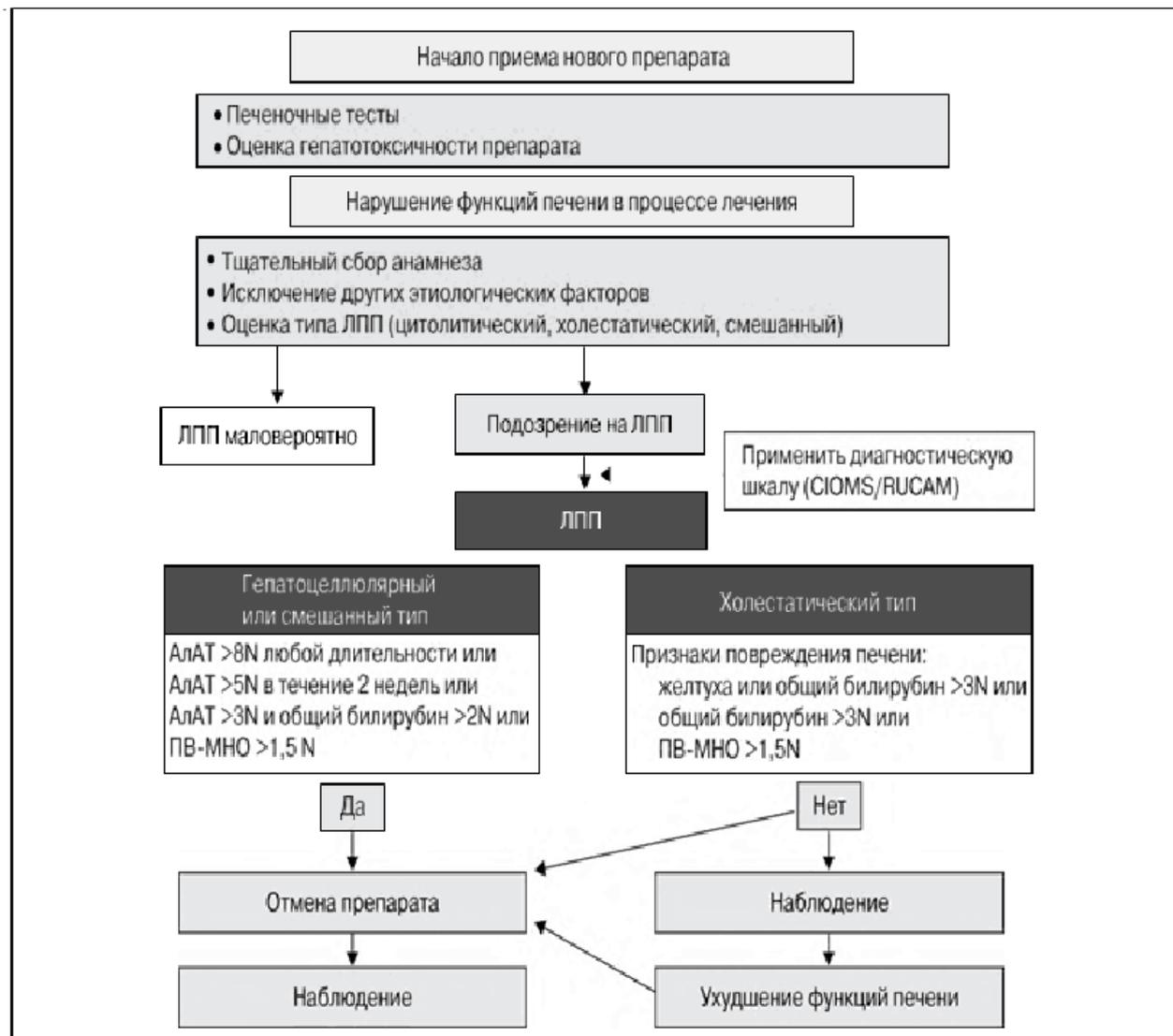
Алгоритм действий врача при подозрении на ЛПП



Варианты действий врача при выявлении ЛПП:

1. Полная отмена препарата – дэмеджера (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.

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



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 Г1-ГН

Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Шкала CIOMS/RUCAM (Councils for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method)

Название на русском языке: Шкала CIOMS/RUCAM

Оригинальное название: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) scale, Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) scale

Источник:

Danan, G., & Benichou, C. (1993). Causality assessment of adverse reactions to drugs -

I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug-induced liver injuries. *Journal of Clinical Epidemiology*, 46(11), 1323-1330. doi: 10.1016/0895-4356(93)90101-6

Benichou C., Danan G., Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs -

II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge // *Journal of clinical epidemiology*. – 1993. – Т. 46. – N. 11. – С. 1331-1336.

Danan G., Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update // *International journal of molecular sciences*. – 2016. – Т. 17. – N. 1. – С. 14.

Тип:

- шкала оценки Назначение:

оценка достоверности причинно-следственной связи при ЛПП компании RousselUclaf, учитывающая клинические данные, имеющиеся литературные данные по гепатотоксичности подозреваемого лекарственного средства и пробу с повторным назначением препарата.

Содержание, ключ:

Новые, изданные в 2020-2022 гг. и официально утверждённые Минздравом РФ, клинические рекомендации (руководства, протоколы лечения) – на нашем сайте.

Интернет-ссылка:

http://disuria.ru/load/zakonodatelstvo/klinicheskie_rekomendacii_protokoly_lechenija/54.



Если где-то кем-то данный документ был ранее распечатан, данное изображение QR-кода поможет вам быстро перейти по ссылке с бумажной копии – в нём находится эта ссылка.
