

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-01-15>

Лекарственные поражения печени. Современное состояние проблемы

В. Куценко¹, кандидат медицинских наук,
Е. Пересада²,
П. Селиверстов³, кандидат медицинских наук

¹Санкт-Петербургский государственный
педиатрический университет

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
Санкт-Петербург

³Северо-Западный государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

E-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

Лекарственные поражения печени являются значимой медицинской проблемой. Они возникают в результате клинического и морфологического изменения печени, вызванного прямым или опосредованным негативным воздействием лекарственных препаратов и(или) их метаболитов. Только в Российской Федерации зарегистрировано около 5 тыс. международных непатентованных наименований лекарственных препаратов, и ¼ из них являются потенциально гепатотоксичными. Кроме того, количество лекарственных препаратов ежегодно увеличивается, большая их часть отпускаются без рецепта врача. Другая, не менее важная проблема, – полипрагмазия, необоснованное назначение множества медикаментов. Так, современные стандарты лечения ряда заболеваний требуют одновременного назначения лекарственных препаратов 3–4 групп, а у полиморбидного пациента эта цифра может увеличиваться в несколько раз. Важно отметить, что назначение лекарственных препаратов происходит без предварительной оценки функции печени, что повышает риск развития осложнений лекарственной терапии. Клинические проявления лекарственных поражений печени неспецифичны и выражены в различной степени. На сегодняшний день общепринятые стандарты терапии лекарственных поражений печени не разработаны, а в ряде случаев специфические антидоты отсутствуют, в связи с чем лечение лекарственного поражения печени, как и любого токсического процесса, начинается с отмены «виновного» лекарственного средства, вызвавшего данное заболевание, а также назначения гепатопротективной терапии. В нашей работе урсодезоксихолевая кислота рассматривается как средство базовой терапии лекарственных поражений печени. Особое внимание уделено вопросам профилактики.

Ключевые слова: гепатология, токсический гепатит, лекарственно-индуцированный гепатит, медикаментозные поражения печени, безопасность фармакотерапии.

Для цитирования: Куценко В., Пересада Е., Селиверстов А. Лекарственные поражения печени. Современное состояние проблемы // Врач. – 2020; 31 (1): 69–75. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-01-15>

Лекарственные поражения печени (ЛПП) – актуальная медицинская и социально-экономическая проблема, поскольку ЛПП занимают лидирующие позиции в структуре причин острой печеночной недостаточности (ОПН) с неблагоприятным прогнозом,

когда требуется трансплантация печени. ЛПП развиваются в результате клинического и морфологического изменения печени, вызванного прямым или опосредованным негативным воздействием лекарственных препаратов (ЛП) и (или) их метаболитов. Согласно клиническим рекомендациям (2019), ЛПП относятся к повреждениям печени, вызванным ЛП всех типов, которые отпускаются по рецепту или без рецепта, включая небольшие химические молекулы, биологические агенты, фитопрепараты, диетические добавки и биологически активные добавки (БАД) к пище. ЛПП развиваются в период от 5 до 90 дней от начала приема таких ЛП [14].

Число случаев ЛПП увеличивается с каждым годом как в Российской Федерации (РФ), так и во всем мире. Сегодня ЛПП занимают 3-е место в структуре причин ОПН после вирусных и алкогольных гепатитов. Частота ЛПП доходит до 20 случаев на 100 тыс. населения в год и составляет 3–6% всех случаев применения ЛП. Частота госпитализаций по поводу проявлений гепатотоксичности ЛП, по данным разных лечебных центров, составляет от 1,2 до 20%, а доля фатальных исходов достигает 11,9%. Российские исследователи указывают, что >10% случаев гепатитов неизвестной этиологии связано именно с приемом ЛП [4, 9, 10, 18, 25].

Известно, что побочные эффекты приема ЛП являются причиной желтухи у 2–5% стационарных больных, причиной 40% гепатитов у пациентов старше 40 лет и 25% случаев фульминантной печеночной недостаточности (ФПН) [5].

Такое широкое распространение этих видов патологии связано с рядом причин, в том числе с полипрагмазией – одновременным, нередко необоснованным, назначением множества медикаментов. Согласно современным стандартам, врачи назначают одновременно ЛП 3–4 групп, а при полиморбидности эта цифра может увеличиться в несколько раз. При наличии даже 3 нозологических форм пациент порой вынужден одновременно принимать от 8 до 16 ЛП, а иногда и более. По данным статистики, 56% пациентов в возрасте до 65 лет и 73% – старше 65 лет принимают >1 препарата. При сочетанном приеме 5 ЛП индуцированные ими нарушения функции печени встречаются в 4% случаев, при приеме 5–10 препаратов – в 10% случаев, при приеме 10–16 медикаментов – в 28% случаев, а при приеме >16 препаратов ожидаемая частота поражений печени составляет >60% [5, 25].

Назначая ЛП, врачи часто не принимают во внимание оценку функции печени, что должно быть обязательным условием фармакологической терапии. При этом хронические заболевания печени как вирусной, так и невирусной этиологии широко распространены. Так, только частота неалкогольной жировой болезни печени в России превышает 37% [7, 8].

Следует также учесть, что число ЛП на фармацевтическом рынке РФ с каждым годом увеличивается

в геометрической прогрессии, при этом большая их часть отпускается без рецепта врача, т.е. ЛП доступны, пациенты выбирают и комбинируют их самостоятельно, нарушают режим дозирования, вследствие чего развиваются ЛПП. Кроме того, по телевидению и в интернете ЛП агрессивно рекламируются, что усугубляет бесконтрольное применение лекарств, БАД и пр. [10].

Среди причин роста частоты и развития ЛПП необходимо отметить потенциальную гепатотоксичность ЛП. В настоящее время известно примерно 1200 ЛП практически всех фармакологических классов, способных вызвать поражение печени, поскольку именно печень подвержена токсическому повреждению больше, чем любой другой орган, ввиду особенностей ее кровоснабжения. В РФ зарегистрировано около 5 тыс. международных непатентованных наименований ЛП, при этом ¼ из них потенциально гепатотоксичны [4, 19].

По данным литературы, токсическое повреждение печени – самое частое препятствие при разработке новых лекарственных веществ фармацевтическими компаниями и главная причина удаления ЛП с рынка [1, 11].

Чаще всего ЛПП встречаются при приеме антибактериальных, гормональных, противотуберкулезных, цитостатических и антиаритмических ЛП [12, 14].

Компания DSM Group, занимающаяся мониторингом и исследованием фармацевтического рынка, составила рейтинг самых продаваемых лекарств; лидерами списка среди них оказались обезболивающие, жаропонижающие, антигипертензивные, антибактериальные, противовирусные ЛП и пероральные антикоагулянты [14].

В странах Западной Европы и США антибактериальные препараты возглавляют список факторов, обуславливающих ЛПП и ФПН. В Индии лидирующие позиции принадлежат противотуберкулезным препаратам (58%). В нашей стране адекватная статистика по этому вопросу отсутствует [1, 2, 14].

Анализ базы данных ВОЗ, регистрирующей побочные реакции ЛП с 1968 г., позволил выявить существенный рост числа ЛПП, начиная с 1990-х годов. Наиболее часто летальные исходы у пациентов с ЛПП вызывают аминаофен (парацетамол), средства, применяемые в лечении ВИЧ-инфекции, троглитазон, антиконвульсанты – производные вальпроевой кислоты, анальгетики, антибиотики и противоопухолевые средства. Эти данные согласуются с результатами исследований, проведенных в странах Европы. В целом на долю антибиотиков и противосудорожных препаратов приходится >60% всех ЛПП [1, 2, 29].

По данным Е.И. Сас (2019), особое место в структуре причин ЛПП занимает прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), среди которых по гепатотоксичности лидируют диклофенак и нимесулид [15].

Достаточно часто ЛПП в случае нарушения инструкции по применению вызывают также некоторые гормональные контрацептивы, анаболические стероиды, системные противогрибковые препараты [22].

Особого внимания заслуживает применение ЛП off-label. Off-label-терапия (терапия вне инструкции) – применение ЛП по показаниям, не утвержденным государственными регулирующими органами и (или) не упомянутым в инструкции по применению. В 2016 г. А.Р. Титова и соавт. опубликовали данные российского исследования off-label назначений в педиатрической практике в 2012 и 2015 г. Обнаружено, что ЛП, ассоциированные с развитием серьезных осложнений фармакотерапии, рекомендовались с нарушением официальных инструкций в 58,7% случаев в 2012 г. и в 47,5% случаев – в 2015 г. Таким образом, применение препаратов off-label также повышает риски развития ЛПП [5, 6, 21].

Описаны случаи развития ЛПП при применении ряда трав – чистотела большого, солодки, александрийского листа, дубровника, окопника, мяты болотной, шлемника, алкалоидов пирролизидина, чапарели, китайских трав Jin Bu Huan и Ma Huang, китайских, индийских и тайских препаратов растительного происхождения для снижения массы тела и «очистения» организма [1].

На сегодня известны следующие факторы риска (ФР) [23, 32] манифестации гепатотоксичности, обусловленные особенностями больного:

- хронический алкоголизм;
- хронические заболевания печени;
- ВИЧ;
- прерывистое и повторное употребление лекарств;
- женский пол (до 70% всех ЛПП);
- беременность;
- пожилой возраст;
- полиморбидность;
- нарушение питания;
- ожирение;
- сахарный диабет;
- вредные привычки;
- генетическая предрасположенность к ЛПП, обусловленная индивидуальными особенностями активности ферментов печени, метаболизирующих ЛП;
- перенесенная кардиохирургическая операция с искусственным кровообращением, способствующая ишемизации ткани печени;
- хронические заболевания внутренних органов.

Среди ФР манифестации гепатотоксичности, обусловленных особенностями ЛП, особое значение имеют [27]:

- фармакологическая характеристика;
- суточная дозировка;
- преимущественно печеночный метаболизм;
- перекрестная чувствительность;

- межлекарственное взаимодействие;
- потенциальная гепатотоксичность.

Определен также ряд механизмов патологического действия ЛП на печень [19]:

- патогенетически прямые гепатотоксические реакции развиваются по цитолитическому, холестатическому или смешанному механизму с соответствующей клинической манифестацией; цитолитический эффект дают НПВП, антиаритмические, цитостатические, антибактериальные (в том числе противотуберкулезные) препараты, статины; холестатическое действие чаще всего оказывают некоторые пероральные контрацептивы, анаболические стероиды, цефтриаксон, фибраты, противосудорожные препараты, антидепрессанты; смешанные формы прямых гепатотоксических реакций наблюдаются при использовании отдельных НПВП, никотиновой кислоты, аминосалицилатов, сульфаниламидов, хинидина, аллопуринола, вальпроевой кислоты и противоопухолевых препаратов;
- ЛПП, связанные с токсическим действием метаболитов ЛП, обычно непредсказуемы; в их развитии играет роль снижение активности ферментных систем гепатоцитов (глутатионовой системы, активности цитохрома Р450, оксидазной активности микросомальной фракции и др.) под влиянием активных метаболитов ЛП; при этом нарушаются детоксикационная, белоксинтетическая функции печени, повреждаются клеточные и субклеточные мембраны ввиду снижения их резистентности; иногда данная группа ЛПП рассматривается в рамках идиосинкразии;
- идиосинкразия – индивидуальная генетически детерминированная непереносимость ЛП, обусловленная развитием иммуноопосредованных воспалительных реакций печени на ЛП либо образованием высокотоксичных метаболитов ЛП в процессе его биотрансформации;
- иммуноаллергические ЛПП характеризуются поражением печени вследствие аллергических реакций на ЛП по типу гиперчувствительности замедленного типа; для реакций такого типа характерно гранулематозное поражение печени в сочетании с системными проявлениями;
- нарушение гомеостаза кальция и повреждение клеточной мембраны;
- повреждение желчных протоков;
- стимуляция апоптоза;
- повреждение митохондрий [20, 28].

Известно несколько классификаций ЛПП [24]. Для повседневной клинической практики наиболее удобной считается классификация, предложенная в 1993 г. Советом международных научных медицинских организаций (Council for International Organizations of

Medical Sciences – CIOMS). Она основана на оценке активности биохимических показателей сыворотки крови: аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и билирубина. Исходя из результатов их оценки, выделяют 3 типа ЛПП: гепатоцеллюлярный (цитолитический), холестатический и смешанный [26].

Согласно биохимическим критериям оценки механизмов прямых гепатотоксических эффектов ЛП, выделяют следующие варианты ЛПП:

- цитолитический – АЛТ \geq 5N, АЛТ/ЩФ \geq 5; повышение содержания в крови лактатдегидрогеназы, сывороточного железа, ферритина и билирубина (преимущественно прямой фракции);
- холестатический – ЩФ \geq 2N, АЛТ/ЩФ $<$ 2; повышение в крови уровня гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), холестерина, билирубина (преимущественно прямой фракции), желчных кислот;
- смешанный – АЛТ \geq 2N, ЩФ \geq 2N, 5 \leq АЛТ/ЩФ \leq 2; повышение концентрации в крови ГГТП, холестерина, билирубина (преимущественно прямой фракции), а также признаки мезенхимально-воспалительного синдрома (повышение СОЭ, содержания С-реактивного белка, глобулинов, титра аутоантител) [10, 20].

Сочетание гепатоцеллюлярного типа ЛПП с гипербилирубинемией характеризует тяжелое повреждение печени, сопряженное с высокой смертностью; его частота составляет 0,7–1,3 на 100 тыс. пациентов, принимающих ЛП [10].

По МКБ-10 токсическое поражение печени относится к рубрике К.71 и включает в себя следующие виды патологии: лекарственную идиосинкразическую (непредсказуемую) болезнь печени, токсическую (предсказуемую) болезнь печени. Однако, кроме статистической классификации МКБ, существует патогенетическая классификация ЛПП, которая также предусматривает 2 варианта повреждения органа: прямое повреждающее действие; не прямое повреждающее (идиосинкразическое) действие.

Кроме того, при длительном применении ЛП возможны морфологические ЛПП: стеатоз, гепатит, фиброз, цирроз, сосудистые, опухолевые и комбинированные поражения [5, 12, 20].

Как правило, ЛПП развиваются в период от 5 до 90 дней от начала приема препарата. Клиническое течение ЛПП может варьировать от бессимптомного транзиторного повышения активности печеночных ферментов до ФПН с летальным исходом [31].

Клинические проявления ЛПП неспецифичны и выражены в различной степени. Желтуха – наиболее манифестный симптом. Однако без учета других данных невозможно оценить тяжесть состояния больного. Лекарственный холестаза чаще имеет благоприятный прогноз. Аналогичная желтуха с тем же уровнем общего билирубина может наблюдаться при

ФПН. В случае развития ОПН появляются недомогание, тошнота, рвота, боли в животе. Возможно развитие дегидратации, нарастание желтухи, отмечаются печеночная энцефалопатия, тахикардия (при отеке головного мозга – брадикардия), артериальная гипотензия, гипервентиляция и лихорадка. При объективном обследовании обнаруживаются желтушность кожных покровов, гепатомегалия; возможна сыпь. Уменьшение размеров печени – прогностически неблагоприятный признак. В претерминальный период появляются асцит, инфекционные осложнения и отек головного мозга. Если не проведена трансплантация печени, причиной смерти обычно являются системные инфекции и отек головного мозга. В соответствии с рекомендациями АСГ, трансплантация печени показана в случаях отсутствия признаков спонтанного выздоровления. При гиперсенситивном (иммунологическом) варианте ЛПП латентный период длится 1–6 нед; отмечаются кожная сыпь, лихорадка, увеличение лимфатических узлов и эозинофилия; отсутствует зависимость от дозы препарата. Подобный вариант ЛПП наиболее характерен при приеме таких ЛП, как фенитоин, карбамазепин и ламотриджин. В случае метаболического варианта ЛПП латентный период составляет 1–52 нед и значительно варьирует; наблюдается некоторая зависимость от дозы препарата, а кожная сыпь, лихорадка, увеличение лимфатических узлов и эозинофилия отсутствуют. Такой вариант поражения печени наиболее типичен при приеме изоиазида и пиразинамида [2, 4, 12, 31].

Для определения связи ЛП и (или) БАД с ЛПП разработаны валидированные критерии Roussel – Uclaf (RUCAM), при которых связь ЛП с поражением печени оценивается как высоковероятная при сумме баллов $>$ 8, как вероятная – при сумме баллов 6–8, как возможная – при 3–5 баллах, как маловероятная – при 1–2.

Как и при многих других случаях гепатотоксичности, антибиотик-ассоциированное ЛПП бывает трудно диагностировать ввиду полиморфной клинической картины и часто отсроченной реакции. Так, признаки поражения печени могут проявиться через \geq 6–7 нед после окончания приема препарата. Для клинической практики рекомендуется следующий алгоритм постановки диагноза ЛПП [11, 31]:

- тщательный сбор анамнеза – выявление принимаемых (или принимавшихся в предшествующие 3 мес) лекарств, их дозировок и длительности приема; выясняется возможность их приема пациентом в прошлом;
- изучение временной связи выявленных клинико-лабораторных синдромов, характеризующих повреждение печени, с приемом препарата; оценка связи динамики выявленных клинико-лабораторных синдромов, характеризующих повреждение печени, с отменой соответствующего лекарства;

- в отдельных случаях — оценка клинических и лабораторных параметров после повторного приема препарата;
- в случаях сложной дифференциальной диагностики — гистологическое исследование печеночного биоптата.

Важнейшее значение для диагностики ЛПП имеет анамнез использования ЛП. Обычно ЛПП возникают в течение 6 мес после назначения новых ЛП, но возможны исключения. Так, при приеме нитрофуранов, миноциклина и статинов возможен долгий латентный период [32].

В монографии Н. Zimmerman «Hepatotoxicity» показано, что развитие желтухи при лекарственно-индуцированном гепатоцеллюлярном повреждении — чрезвычайно опасный признак, увеличивающий вероятность летального исхода. Эта закономерность принята Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration — FDA) в качестве индикатора тяжелого лекарственного поражения печени. Был введен термин «Rou's law» (закон Хая): если при использовании ЛП отмечается более чем 3-кратное повышение верхнего уровня нормы АЛТ в сочетании с повышением в ≥ 2 раза уровня общего билирубина при отсутствии билиарной обструкции или других причин холестаза, по требованиям FDA ЛПП следует расценивать как опасное и прекратить прием ЛП. Согласно закону Хая, приведенные данные свидетельствуют о появлении гепатоцеллюлярной желтухи. В настоящее время имеются некоторые модификации этого закона: учитываются изолированное повышение уровня АЛТ (или аспартатаминотрансферазы — АСТ) в 8 раз, в 3 раза — при сочетании с системными реакциями (боль в животе, лихорадка, тошнота, недомогание), 5-кратное повышение уровня АЛТ в течение 2 нед и другие варианты [2, 3, 14, 30].

Если выполняется закон Хая, смертность пациентов повышается на 10–50%. В настоящее время эксперты FDA считают, что закону Хая соответствует одновременное наличие следующих 4 условий:

- 1) уровень сывороточной аминотрансферазы (АЛТ или АСТ) ≥ 3 верхних границ нормы;
- 2) содержание сывороточного общего билирубина — до уровня > 2 верхних границ нормы;
- 3) отсутствие холестаза или незначительность его выраженности (уровень ЩФ близок к нормальному);
- 4) отсутствие других причин, объясняющих поражение печени (вирусный гепатит А, В, С, другие вирусные инфекции, воздействие алкоголя, сердечная недостаточность и пр.).

Развитие хронического заболевания печени наблюдается в 15–20% случаев острого ЛПП [2, 3, 14, 30].

Общепринятые стандарты терапии ЛПП не разработаны. Лечение ЛПП, как и любого токсического

процесса, начинается с отмены ЛП, вызвавшего данное заболевание. Известно, что фатальный исход наблюдается, если такой ЛП поступал в организм $> 2–3$ дней. В большинстве случаев отмена «виновного» препарата достаточно быстро приводит к существенному улучшению клинико-лабораторных данных [10, 12].

Ведение пациентов с ЛПП, кроме больных с тяжелой печеночной недостаточностью, возможно в амбулаторных условиях. Кроме того, в подобных случаях следует обязательно информировать центр трансплантологии печени с целью оказания незамедлительной помощи больному при декомпенсации состояния. Трансплантация печени позволяет спасти около 40% пациентов с тяжелым ЛПП [3, 14].

Второй шаг в лечении любого токсического процесса — антидот-терапия. В случае ЛПП специфических антидотов не существует. Однако необходимо отметить ряд исключений. При ЛПП, обусловленном употреблением парацетамола, доказанный антидот — N-ацетил-L-цистеин. При вальпроат-индуцированном ЛПП используется L-карнитин. При развитии ЛПП как реакции на прием лефлуномида показано назначение холестирамина 8 г 3 раза в день в среднем на 11 дней [9, 14].

Третий принципиальный шаг в лечении ЛПП — патогенетическое лечение, представленное дезинтоксикационной и гепатопротективной терапией. С этой целью в настоящее время преимущественно используются урсодезоксихолевая кислота (УДХК — урсофальк), а также адеметионин, эссенциальные фосфолипиды, силимарин и глюкокортикостероиды. Последние показаны при высокой степени активности гепатита и наличии аутоиммунных реакций [12, 15, 17].

Определяющими факторами при выборе гепатопротектора в случае заболеваний печени являются этиология заболевания, проявления холестаза, активность процесса, стадия заболевания (выраженность фиброза), функциональное состояние печени, наличие аутоиммунных механизмов [12–14, 16].

В клинической практике на протяжении ряда лет в лечении заболеваний печени, в том числе при ЛПП, ведущие позиции занимают препараты УДХК, поскольку УДХК является физиологической субстанцией организма человека и эндогенным гепатопротектором, непосредственно принимающим участие в регуляции метаболических процессов в гепатоцитах. Именно физиологичность лечебного корректирующего воздействия является приоритетной характеристикой гепатопротектора. Известно, что УДХК дает ряд основных терапевтических эффектов — мембраностабилизирующий, холеретический, цитопротективный, антиапоптотический, иммуномодулирующий, гипохолестеринемический, литолитический, антиоксидантный, антифибротический, антихолестатический, пребиотический. Помимо этого, она способна купировать

симптомы многих заболеваний, в том числе функциональных, и предупреждать развитие осложнений [3, 13, 14, 16].

Более того, в клинических рекомендациях Ассоциации онкологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени при ЛПП, протекающих с холестаазом, рекомендовано как сочетанное применение УДХК и адеметионина, так и глюкокортикостероидов [3, 9, 13, 15, 16].

До момента улучшения состояния должно также проводиться мониторинг печеночных ферментов, синтетической функции печени, определение концентрации билирубина и показателя протромбинового времени [22].

Что же касается вопросов профилактики, то для предотвращения развития ЛПП необходимы [3, 19]:

- исключение самостоятельного и бесконтрольного приема ЛП;
- тщательный сбор лекарственного анамнеза до назначения медикаментозной терапии;
- идентификация в индивидуальном порядке ФР назначения ЛП у конкретных пациентов с учетом аллергологического, лекарственного, наследственного анамнеза пациента и наличия хронических заболеваний внутренних органов;
- исключение полипрагмазии с целью предотвращения межлекарственных взаимодействий;
- при назначении потенциально гепатотоксичных препаратов, проведении мониторинга лабораторных показателей и появлении каких-либо нежелательных реакций — немедленное обращение к лечащему врачу, который уменьшит дозу препарата, отменит его и (или) предложит новый;
- при назначении препаратов с потенциально высокой гепатотоксичностью в отдельных случаях целесообразно тестирование на индивидуальную чувствительность (например, анализ полиморфизма генов систем биотрансформации);
- по возможности применение препаратов с высоким профилем безопасности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/Reference

1. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Буеверова Е.Л. Гепатотоксичность антибактериальных препаратов в терапевтической практике // *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* – 2015; 17 (3): 207–16 [Bueverov A.O., Bogomolov P.O., Bueverova E.L. Hepatotoxicity of Antibacterial Agents in Clinical Practice // *Klin. mikrobiol. i antimikrob. khimioter.* – 2015; 17 (3): 207–16 (in Russ.)].
2. Европейская ассоциация по изучению болезней печени, Европейская ассоциация по изучению диабета и Европейская ассоциация по изучению ожирения. Клинические рекомендации EASL–EASD–EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени – 2016. [EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease (in Russ.)]. URL: https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/2016-NAFLD_RU.pdf
3. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей) // *РЖГГК.* – 2019; 29 (1): 101–31 [Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L. et al. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians) // *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* – 2019; 29 (1): 101–31 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>
4. Мельдеханов Т.Т., Куттыбаев А.Д., Иманбекова Ж.А. и др. Токсические лекарственные поражения печени // *Вестн. КазНМУ.* – 2019; 1: 63–6 [Meldekhanov T.T., Kuttybaev A.D., Imanbekova J.A. et al. Toxic liver damage // *Vestn. KazNMU.* – 2019; 1: 63–6 (in Russ.)].
5. Мехтиев С.Н., Зиновьева Е.Н., Мехтиев О.А. Лекарственные поражения печени при многокомпонентной терапии коморбидных состояний // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* – 2015; 116 (4): 71–7 [Mehtiyev S.N., Zinovieva E.N., Mehtiyev O.A. Drug-induced liver disease in multicomponent therapy of comorbid conditions // *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya.* – 2015; 116 (4): 71–7 (in Russ.)].
6. Мустафина-Бредихина Д.М. Применение лекарственных препаратов off-label: опыт и перспективы России // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* – 2015; 1: 77–9 [Mustafina-Bredikhina D.M. Primenenie lekarstvennykh preparatov off-label: opyt i perspektivy Rossii // *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye.* – 2015; 1: 77–9 (in Russ.)].
7. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* – 2017; 138 (2): 22–37 [Lazebnik L.B., Radchenko V.G., Golovanova E.V. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: clinic, diagnostics, treatment (recommendations for therapists, 2nd edition) // *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya.* – 2017; 138 (2): 22–37 (in Russ.)].
8. Пересадка Е.И., Селиверстов П.В., Вавилова Т.В. и др. Профиль безопасности фармакотерапии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // *Мед. совет.* – 2019; 3: 69–75 [Peresada E.I., Seliverstov P.V., Vavilova T.V. et al. Safety profile of pharmacotherapy in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *Meditsinsky Sovet.* – 2019; 3: 69–75 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-69-75>
9. Пиманов С.И., Макаренко В.Е. Идиосинкразические лекарственные поражения печени: диагностика и лечение // *Мед. совет.* – 2017; 5: 100–7 [Pimanov S.I., Makarenko E.V. Idiosyncratic drug-induced liver injury: diagnosis and treatment // *Meditsinsky Sovet.* – 2017; 5: 100–7 (in Russ.)].
10. Полухова Ш.М., Мусаева Э.М., Гусейнова Г.А. и др. Лекарственные гепатопатии // *Вестник ВГМУ.* – 2018; 17 (4): 29–36 [Polukhova Sh.M., Musayeva E.M., Huseinova G.A. et al. Drug-induced hepatopathies // *Vestnik VGMU.* – 2018; 17 (4): 29–36 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2018.4.29>
11. Постников С.С., Теплова Н.В., Николаев В.В. и др. Случай полиэтиологической антибиотик-ассоциированной гепатотоксичности у ребенка грудного возраста // *Безопасность и риск фармакотерапии.* – 2019; 7 (3): 146–51 [Postnikov S.S., Teplova N.V., Nikolaev V.V., et al. A Case of Multiple Antibiotic-Associated Hepatotoxicity in an Infant // *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* – 2019; 7 (3): 146–51 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-146-151>
12. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. и др. Заболевания печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей / СПб: СпецЛит, 2011; 526 с. [Radchenko V.G., Shabrov A.V., Zinovieva E.N., i dr. Zabolovaniya pecheni i zhelchevyvodyashchikh putei: rukovodstvo dlya vrachei / SPb: SpetsLit, 2011; 526 s. (in Russ.)].
13. Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И. Новые аспекты фармакологического действия урсодезоксихолевой кислоты // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* – 2014; 108 (8): 4–10 [Radchenko V.G., Sitkin S.I., Seliverstov P.V. New aspects of pharmacological effects of ursodeoxycholic acid // *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya.* – 2014; 108 (8): 4–10 (in Russ.)].
14. Российское научное медицинское общество терапевтов, Научное общество гастроэнтерологов России. Лекарственные поражения печени. Клинические рекомендации. 2019 [Rossiiskoe nauchnoye meditsinskoe obshchestvo terapevtov, Nauchnoye obshchestvo gastroenterologov Rossii. Lekarstvennyye porazheniya pecheni. Klinicheskije rekomendatsii. 2019 (in Russ.)]. URL: <https://www.rnmot.ru/ru/library/clinical>
15. Сас Е.И., Гриневиц В.Б. Многокомпонентные инфузионные гепатопротекторы при лекарственном поражении печени // *Мед. совет.* – 2019; 3: 84–8 [Sas E.I., Grinevich V.B. Multi-component infusion hepatoprotectors for liver damage // *Meditsinsky Sovet.* – 2019; 3: 84–8 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-84-88>

16. Ситкин С.И. Урсофальк в клинической практике. Практическое руководство для врачей / Dr. FalkPharma, 2010; с. 3 [Sitkin S.I. Ursosal'k v klinicheskoi praktike. Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei / Dr. FalkPharma, 2010; p. 3 (in Russ.)].

17. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Зейналова П.А. и др. Окончательные результаты проспективной многоцентровой программы P12 – 717 (применение гептрала при хронической болезни печени, обусловленной лекарственно-индуцированным поражением печени вследствие химиотерапии) // Вестник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». – 2016; 27 (2): 143–56 [Snegovoy A.V., Lariionova V.B., Zeynalova P.A. et al. Prospective, multicenter program P12-717 (same application in chronic liver disease, conditionality of drug-induced liver injury due to chemotherapy) // Vestnik FGBU «RONTs im. N.N. Blokhina». – 2016; 27 (2): 143–56 (in Russ.)].

18. Сулима Д.Л. Печеночная недостаточность при хронических вирусных гепатитах: клиника, диагностика, прогноз и тактика лечения. Дисс. ... д-ра мед. наук. СПб: Военно-медицинская академия, 2009 [Sulima D.L. Pechenochnaya nedostatochnost' pri khronicheskikh virusnykh gepatitakh: klinika, diagnostika, prognoz i taktika lecheniya. Diss. ... d-ra med. nauk. SPb: Voenno-meditsinskaya akademiya, 2009 (in Russ.)].

19. Трухан Д.И., Мазуров А.Л. Лекарственные поражения печени: актуальные вопросы диагностики и лечения // Мед. совет. – 2016; 5: 70–3 [Trukhan D.I., Mazurov A.L. Drug-induced liver disease: relevant issues of diagnosis and treatment // Meditsinskiy Sovet. – 2016; 5: 70–3 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-05-70-73

20. Хомерики С.Г. Патогенетические механизмы и морфологические проявления лекарственных поражений печени // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2011; 6: 11–21 [Khomeriki S.G. Pathogenetic mechanisms and morphological manifestations of medical liver damage // Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya. – 2011; 6: 11–21 (in Russ.)].

21. Цыганкова О.В., Батлук Т.И., Латынцева Л.Д. и др. Юридические и медицинские аспекты назначения лекарств вне инструкции. Точка зрения // Рациональная фармакотерапия в фармакологии. – 2019; 15 (1): 130–4 [Tsygankova O.V., Batluk T.I., Latyntseva L.D., et al. Legal and Medical Aspects of Off-Label Medication Use. Point of View // Rational Pharmacotherapy in Cardiology. – 2019; 15 (1): 130–4 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-1-130-134>

22. Яковенко Э.И., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. и др. Патогенетический подход к выбору гепатопротекторов в терапии лекарственно-индуцированных поражений печени // Лечебное дело. – 2017; 2: 34–40 [Yakovenko E.P., Agafonova N.A., Yakovenko A.V. athenetic Approach to Hepatoprotective Therapy of Drug-induced Liver Injury // Lechebnoe delo. – 2017; 2: 34–40 (in Russ.)].

23. Aithal G., Nicoletti P., Björnsson E. et al. HLA*33:01 is strongly associated with drug-induced liver injury (DILI) due to terbinafine and several other unrelated compounds // Hepatology. – 2015; 65 (Suppl. 1): 325A–6A.

24. Andrade R., Lucena M., Fernandes M. C. et al. Drug-induced liver injuries analysis of 461 residences submitted to the Spanish registry a 10-years period // Gastroenterology. – 2005; 129: 512–21.

25. Björnsson E., Hoofnagle J. Categorization of drugs implicated in causing liver injury: critical assessment based upon published case reports // Hepatology. – 2016; 63 (2): 590–603. DOI: 10.1002/hep.28323.

26. Chalasani N., Hayashi P., Bonkovsky H. et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury // Am. J. Gastroenterol. – 2014; 109 (7): 950–66. DOI: 10.1038/ajg.2014.131.

27. Chen M., Suzuki A., Borlak J. et al. Drug-induced liver injury: interactions between drug properties and host factors // J. Hepatol. – 2015; 63 (2): 503–14. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.016.

28. Dara L., Liu Z., Kaplowitz N. Mechanisms of adaptation and progression in idiosyncratic drug induced liver injury, clinical implications // Liver Int. – 2016; 36 (2): 158–65. DOI: 10.1111/liv.12988.

29. Lancaster E., Hiatt J., Zarrinpar A. Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review // Arch. Toxicol. – 2015; 89 (2): 193–9. DOI: 10.1007/s00204-014-1432-2.

30. Lo Re V. 3rd, Haynes K., Forde K. et al. Risk of acute liver failure in patients with drug-induced liver injury: evaluation of Hy's Law and a new prognostic model // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2015; 13 (13): 2360–8. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.06.020.

31. Mohankumar N., Ranjan P., Kumari A. Drug-induced liver injury: diagnosing (and treating) it early // J. Fam. Pract. – 2015; 64 (10): 634–44.

32. Ortega-Alonso A., Stephens C., Lucena M. et al. Case characterization, clinical features and risk factors in drug-induced liver injury // Int. Mol. Sci. – 2016; 17 (5): 714. DOI: 10.3390/ijms17050714.

DRUG-INDUCED LIVER INJURY: CURRENT STATE OF THE PROBLEM

V. Kutsenko¹, Candidate of Medical Sciences; **E. Peresada²**; **P. Seliverstov³**, Candidate of Medical Sciences

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University

²S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg

Currently, drug-induced liver injury is a significant health problem. These damages are the result of clinical and morphological changes in the liver caused by direct or indirect adverse reaction to drugs and / or their metabolites. In the Russian Federation alone, about 5 thousands international generic names of medications are registered, and a quarter of them is potentially hepatotoxic. Moreover, the number of drugs is increasing annually and most of them are OTC - available without doctor's prescription. The other, no less important problem is polypharmacy, unreasonable application of multiple medications simultaneously. Thus, current standards of care for a number of diseases require a simultaneous administration of 3–4 groups of medications, and in a polymorbid patient this figure can increase several times. It is important to note that drug administration occurs without a preliminary assessment of liver function, that increases the risk of drug related complications. The clinical manifestations of drug-induced liver injury are nonspecific and expressed to varying degrees. Currently, common standards of care for drug-induced liver injury have not been developed, and in some cases there are no specific antidotes. Therefore, the treatment of drug-induced liver injury, like any other toxic process begins with the discontinuation of the «guilty» drug that caused this disease, as well as the administration of hepatoprotective therapy. In our study, ursodeoxycholic acid is considered as the background therapy of drug-induced liver injury. A special attention is paid to preventive measures as well.

Key words: hepatology, toxic hepatitis, drug-induced hepatitis, drug-induced liver damage, pharmacotherapy safety, ursodeoxycholic acid.

For citation: Kutsenko V., Peresada E., Seliverstov P. Drug-induced liver injury: current state of the problem // Vrach. – 2020; 31 (1): 69–75. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-01-15>