

Лекарственные поражения печени



***К.мед.н., доц. Томаш О.В.,
д.мед.н., доц. Щукина Е.В.,
к.мед.н., доц. Пивнев Б.А.,
асс. Томаш Л.А.¹***

***кафедра внутренних болезней №1,
кафедра медицинской реабилитации¹
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО***

2021

EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury[☆]

European Association for the Study of the Liver*



Journal of Hepatology **2019** Vol. 70 | 1222–1261



EASL – Европейская ассоциация по изучению печени

www.gastro-j.ru

Клинические рекомендации / Clinical guidelines

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>

Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей)



Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол **2019**; 29(1) / Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2019; 29(1)

РГА – Российская гастроэнтерологическая ассоциация

ЛПП: определение

- Лекарственные поражения печени (**ЛПП**) – **патология печени, связанная** с приёмом **лекарственных средств [ЛС]** (включая **БАДы** и **фитосредства**).
- Термин «ЛПП» (*англ. Drug-induced liver injury; DILI*) предложен **вместо** прежнего термина «лекарственная гепатотоксичность» (*англ. drug-induced hepatotoxicity*), т.к. ЛПП указывает на **патологию печени**, а лекарственная гепатотоксичность характеризует **свойство ЛС**.
- Термин «лекарственный гепатит» **не вполне корректен**: (1) морфология ЛПП очень разнообразна; (2) в **отсутствие гистологических данных невозможно** говорить о **конкретном** типе повреждения печени.

ЛПП: истинная гепатотоксичность ЛС

- **(1) Предсказуемые** (собственно **гепатотоксические**) ЛПП: связаны с **фармакологическими** свойствами ЛС, **дозозависимы** и **стереотипны**, могут развиваться у **любого** человека с той или иной степенью тяжести.
- **Парацетамол** (самая **частая** причина **тяжёлых** **неидиосинкразических** ЛПП в развитых странах; **безрецептурный**), анаболики, холестирамин, гепарины, никотиновая кислота, вальпроевая кислота и др.

ЛПП: идиосинкразия

- (2) **Непредсказуемые (идиосинкразические) ЛПП:** возникают лишь у **отдельных** лиц; обусловлены **иммунологической** реактивностью организма или **генетическими** особенностями (полиморфизм генов, ответственных за **ферменты** системы цитохрома **P450**, которые метаболизируют ЛС), **мало зависят от дозы**, их клиническое течение и исходы **вариабельны**.
- **Амоксициллин-клавуланат, диклофенак, лизиноприл**, аллопуринол, сульфонамиды, изониазид, метилдопа и др.
- (1+2) **Двойной** механизм ЛПП: **амиодарон, статины**.

ЛПП: препараты, наиболее часто вызывающие идиосинкратические реакции

Испания, 2005

- амоксициллин клавуланат
- изониазид
- рифампицин + изониазид + пиразинамид
- флутамид
- ибупрофен

Исландия, 2013

- амоксициллин клавуланат
- диклофенак
- азатиоприн
- инфликсимаб
- нитрофурантоин

DILIN, США, 2015

- амоксициллин клавуланат
- изониазид
- нитрофурантоин
- сульфаметоксазол/триметоприм
- миноциклин

● **лекарственные средства, наиболее часто используемые в и в национальной рутинной практике**

ЛПП: эпидемиология

- Более **1000 ЛС, пищевых добавок и растительных средств** могут быть причиной ЛПП.
- **РФ:** острые ЛПП - причина **2,7 % всех госпитализаций** (чаще противотвс, антибиотики, аналгетики, гормоны, цитостатики, гипотензивные, антиаритмики).
- **Зап. Европа** (Франция, Исландия): **10-20** случаев на **100 тыс.** принимающих ЛС в год.
- ЛПП – причина **желтухи** у **2-5%** всех госпитализир. б-ных; **10%** всех случаев **острого гепатита**; **11%** случаев **ОПечНедост**; **хронич.** поражения печени с формированием **выраженного фиброза/цирроза** печени; до **40 тыс. смертей** в год.

ЛПП: факторы риска

- **Генетические** (основная причина **идиосинкраз.** ЛПП).
- **Доза и длительность** применения ЛС (прогнозирование **предсказуемой** гепатотоксичности); для развития **аллергического ЛПП** порог дозы **любого ЛС** составляет **более 10 мг/сут.**, для **идиосинкразии** - **более 50 мг/сут.**
- **Возраст (?)**: очевидно, не сам по себе, а вследствие полиморбидности и **полипрагмазии** (особенно при приёме **2 и более гепатотоксич. ЛС**); синдром **Рейе (аспирин)** – **только** у детей.
- **Раса**: монголоидная, негроидная.
- **Заб-я печени** и др. **фоновые** состояния: злоупотреб. алкоголем, ожирение, голодание, сах. диабет, ХЗП.

ЛПП: степень тяжести (I)

- (1) **Лёгкая:** АЛТ или щелочная фосфатаза (**ЩФ**), общий билирубин (**ОБ**) **менее 2** верхних границ нормы (**ВГН**).
- (2) **Умеренная:** АЛТ/ЩФ, ОБ $\geq$ ВГН + **клинические с-мы**: слабость, тошнота, рвота, боль в правом верхнем квадранте живота, зуд, кожная сыпь, желтуха, снижение аппетита, потеря массы тела.
- (3) **Тяжелая:** АЛТ/ЩФ, ОБ $\geq$ ВГН + **МНО $\geq 1,5$ ИЛИ + асцит/энцефалопатия ИЛИ + недостаточность второго органа после печени** вследствие ЛПП.
- (4) **Фатальная/требующая трансплантации: смерть или трансплантация** печени как альтернатива.
- (1)(2) – **60%** от общего числа ЛПП; (3) – **37%**; (4) – **3%: парацетамол, циклофосфамид, метотрексат, триметоприм, изониазид, диклофенак, галотан.**⁹

ЛПП: степень тяжести (II)

- **NB! В отсутствие гистологической верификации при менее чем двукратном повышении лабораторных тестов, характеризующих состояние печени, предложено говорить не о ЛПП, а об «изменении печёночных тестов», т. е. не выставлять диагноз ЛПП, хотя и учитывать это обстоятельство в плане продолжения медикаментозной терапии.**

ЛПП: патогенез

- **Прямое токсическое** действие ЛС (его **метаболитов**) на гепатоцит.
- Повреждение **мембраны** клетки с последующим её **лизисом** (**цитолиз**).
- Нарушение функции **транспортных** помп солей **жёлчных к-т** (**холестаза**) с последующим **нарушением экскреции** метаболитов ЛС с **жёлчью**.
- Активация **иммунной** системы с запуском **иммуновоспалительных** реакций.
- Итог: **апоптоз** гепатоцитов, через **3-6 мес.** от начала ЛПП – **фиброз**.
- **Острое повреждение печени** (**менее 3 мес.**) и **хроническое ПП** (**3 и более мес.**).

ЛПП: типы поражения

Тип поражения	Активность		R
	АЛТ	ЩФ	
Гепатоцеллюлярный	$>2 \times \text{ВПН}$	$<\text{ВПН}$	≥ 5
Холестатический	$<\text{ВПН}$	$>2 \times \text{ВПН}$	≤ 2
Смешанный	$>2 \times \text{ВПН}$	$>2 \times \text{ВПН}$	2–5

- **ВПН – верхний предел (граница) нормы.**
- **R (ratio) – отношение активности АЛТ к активности ЩФ (активность выражается в кратности к ВПН каждого фермента).**

ЛПП: морфология

- (1) **Некроз** гепатоцитов и воспалит. **инфильтрация**.
- (2) **Холестатический** вариант (внутрипеч. холестаз).
- (3) **Смешанный** (1+2) вариант.
- (4) **Стеатоз/стеатогепатит**.
- (5) **Сосудистый** вариант: дилатация синусоидов; синусоидальная обструкции; тромбоз печёночных вен (синдром Бадда-Киари) и др.
- (6) Вариант с **хроническим** течением с развитием **тяжёлого фиброза и цирроза печени**.
- (7) Вариант с развитием **опухоли печени**: **гепатоцеллюлярная аденома; ГЦ-карцинома; холангиокарцинома**.

ЛПП: диагностика (I)

- **Не существует** однозначных **тестов**, позволяющих **подтвердить лекарственный** генез поражения печени, поэтому крайне важна оценка **причинно-следственных связей** между ЛС и поражением печени.
- Оценка **интервала** между началом приема ЛС и развитием поражения печени.
- **Клинические** симптомы, **лабораторные** тесты (Бр, АЛТ/АСТ, ЩФ).
- Длительность и течение периода **восстановления**.
- Оценка конкретных **факторов риска**.
- Исключение **других причин** поражения печени.
- Учёт **предшествующих** данных о гепатотоксичности ЛС.

ЛПП: диагностика (II)

Анамнестические данные	Возраст, пол, этническая принадлежность Подробное течение заболевания Прием ЛС (БАД, лекарственных трав), длительность, дозы, даты начала и окончания приема; прием данных ЛС ранее; наличие ранее побочных реакций / толерантности к ЛС Предшествующие медицинские манипуляции (переливание крови, инъекции и инфузии) Наследственность Аллергологический анамнез Наличие и течение других заболеваний печени Сопутствующие заболевания и состояния (хронические и острые заболевания, беременность) Употребление алкоголя, других потенциально вредных веществ (частота, длительность, дозы)
Жалобы	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
Объективные данные	Общее состояние, уровень сознания, лихорадка, изменения кожных покровов и слизистых (сыпь, расчесы, желтуха), размеры печени и селезенки (<u>спленомегалия не характерна для ЛПП</u>), болезненность при пальпации живота, асцит, отеки, геморрагии, симптомы хронических заболеваний печени (телеангиоэктазии, ксантелазмы и др.), симптомы заболеваний других органов

ЛПП: диагностика (III)

Спектр дифференциальной диагностики	Основные диагностические методы
Острый вирусный гепатит	анти-НА-IgM, анти-HCV, HCV-PHK, HBsAg, анти-HDV, HBV-ДНК, анти-HEV-IgM, анти-HEV-IgG, HEV-PHK; анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG; анти-EBV-IgM, анти-EBV-IgG; анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG; анти-VZV-IgM, анти-VZV-IgG
Аутоиммунный гепатит	Общий белок и белковые фракции, Ig G, антинуклеарный фактор, анти-SMA, анти-LKM-1, анти-SLA
Болезнь Вильсона	Сывороточный церулоплазмин, суточная экскреция меди, осмотр офтальмолога, невропатолога
Синдром Бадда — Киари	Цветная доплеровская сонография, КТ (МР)-ангиография
Первичный билиарный холангит	Антинуклеарный фактор, антимитохондриальные антитела
Первичный склерозирующий холангит	МР-холангиография
ЖКБ	Ультразвуковое исследование брюшной полости, МР (КТ)-холангиография, эндоскопическая ретроградная холангиография
Онкологические процессы	Ультразвуковое исследование брюшной полости, МР (КТ)-томография и холангиография

ЛПП: диагностика (IV)

- **Дополнительно:** реакция на **повторное** назначение ЛС; **биопсия** печени (см. далее).
- **Визуализация:** **диф.** диагностика с **другими** заб-ями.
- **УЗИ ОБП** – процедура **1-й** линии.
- **Неинвазивные** методы оценки **фиброза** (лабораторные расчётные методики, **эластография**) могут быть использованы при хронических ЛПП **только ориентировочно** (**не валидированы** для применения при ЛПП).

ЛПП: когда полезна биопсия печени?

- **Продолжающееся нарастание** лаб. пёченочных показателей и признаки **ухудшения функции** печени, **несмотря на отмену** подозреваемого ЛС.
- **Отсутствие снижения АЛТ на 50% и более** ч-з 30-60 дней (гепатоцеллюлярный тип) или **ЩФ на 50% и более** от max уровня ч-з 180 дней (холестатический тип), **несмотря на отмену** подозреваемого ЛС.
- **Планирование дальнейшего использования** или **повторного назначения** ЛС, вызвавшего ЛПП.
- **Исключение хронического заб-я** печени или **хронического ЛПП** при персистенции изменений в лабораторных показателях **более 180 дней**.

ЛПП: диагностика (V)

- Для **оценки причинно-следственных связей** между ЛС и фактом поражения печени полученные данные заносятся в соответствующие **шкалы**.
- Шкала «Метод оценки причинности Roussel Uclaf» (**Roussel Uclaf Causality Assessment Method - RUCAM**); Париж, 1989; обновление в 2016 г.
- Шкала **RUCAM** содержит **2** отдельные **части**: (1) для гепатоцеллюлярного и (2) холестатического/смешанного ЛПП.
- Каждый рассматриваемый в шкале **параметр** оценивается в **баллах**.

ЛПП: основные параметры шкалы RUCAM

- Временной **интервал между** началом заболевания и началом применения ЛС;
- течение заб-я **после отмены** препарата;
- наличие специфических **факторов риска**;
- применение **других** потенциально **гепатотоксических** ЛС;
- исключение **других причин** заб-я печени;
- **известная** потенциальная **гепатотоксичность** предполагаемого препарата;
- реакция на **повторное** применение предполагаемого препарата.

ЛПП: прогноз (I)

- **Хронизация** поражения – **7-14%**.
- **Летальность** или потребность в **трансплантации** печени – **3,7-11%** случаев ЛПП.
- Долговременное наблюдение 712 пациентов, перенёсших ЛПП: ч-з **10 лет ЦП** у **1,8%**.
- **Смерть** от **ОПечН**: максимальный риск в теч. **6 мес.** от первого воздействия ЛС.
- **Факторы риска** тяжёлых реакций с ОПечН: **жен. пол**; **гепатоцеллюлярный** тип ЛПП; высокий **Бр** и соотн. **АСТ/АЛТ**.

ЛПП: прогноз (II)

- **Закон Хая** (Hy's Law; H.J. Zimmerman, 1978): **сочетание гепатоцеллюлярного** повреждения и **желтухи** ($Br > 2 ВГН$) в отсутствие других причин гипербилирубинемии в **10%** случаев приводит к развитию **ОПечН** и **смерти** больного (у **пожилых** летальность до **50%**).
- **Специфичность** закона Хая - **92%**, **чувствительность** - **68%**.
- **Холестатический** тип: прогноз **лучше**, но выше риск **хронизации**.

ЛПП: лечение (I)

- **Первый шаг: прекращение введения** препарата, вызвавшего поражение печени.
- **FDA (2009): отмена ЛС обязательна, если:**
 - повышение **АЛТ/АСТ** > 8 ВГН;
 - повышение **АЛТ/АСТ** > 5 ВГН более **2 нед.**;
 - повышение **АЛТ/АСТ** > 3 ВГН + **ОБр** > 2 ВГН ИЛИ + **МНО** > 1,5;
 - повышение **АЛТ/АСТ** > 3 ВГН + **клиника** (слабость, тошнота, рвота, боль при пальпации в правом верхнем квадранте живота, лихорадка, сыпь) **и/или** + **эозинофилия** (>5 %).

ЛПП: лечение (II)

- **Лёгкая, умеренная** степень тяжести ЛПП: **амбулат.**
- **Тяжелое** ЛПП с развитием **печёночно-клеточной недостаточности, выраженной** клинической **симптоматикой** (рвота, обезвоживание, кровотечения, печёночная энцефалопатия) и **неблагоприятным прогнозом** (закон Хая): **госпитализация.**
- Информирование центра **трансплантации** печени: своевременное **оперативное** лечение спасает около **40%** пациентов с ЛПП.

ЛПП: лечение (III)



Препараты, используемые для лечения ЛПП

Пока не существует универсальных препаратов-антидотов, которые могли бы эффективно использоваться в лечении любых форм ЛПП.

Лечение: N-ацетилцистеин (N-acetylcysteine; NAC)



- **Единственный** антидот при ЛПП, вызванном передозировкой **парацетамола**.
- Эффективность при применении на **ранних стадиях ОПечН** доказана в **РКИ**.
- **Выживаемость без** трансплантации печени **40%** (в группе **плацебо 27%**).



Recommendation

- The efficacy of NAC to reduce the severity of liver injury from drugs other than paracetamol may not be substantiated. **Grade D.**

Evidence: Inconclusive level 4 (case series, individual cases) studies.

Лечение: холестирамин (cholestyramine)



- Анионообменная **смола**, обр. в кишечнике **невсасываемые комплексы** с жёлчными к-тами.
- При развитии ЛПП на прием **лефлуномида** показано назначение **холестирамина** в среднем по 8 г 3 р/д в течение 11 дней.
- Лефлуномид имеет **длительный** период **полувыведения** за счёт энтерогепатической циркуляции. ***terbinafine - lamisil**



Recommendation

- A short administration of cholestyramine may be used to decrease the course of hepatotoxicity induced by very selected drugs, such as leflunomide and *terbinafine. **Grade C.**

Evidence: Level 4 (case series, individual cases)

Лечение: L-карнитин (Carnitine)



- При **вальпроат**-индуцированном ЛПП.
- **92 пациента** с **тяж.** формой вальпроат-индуцир. ЛПП: **выживаемость** в группе **L-карнитина** - **до 50%, без него – 10%**).
- Преимущество **парентерального** введения перед пероральным.



Recommendation

- Carnitine may be used to improve the course of valproate hepatotoxicity. **Grade C.**

Evidence: Level 4 (case series, individual cases)

Лечение: УДХК (UDCA)



- Назначение в дозе 13-15 мг/кг массы тела (в 2-3 приёма) **возможно** пациентам с **холестатическим** типом ЛПП, что продемонстрировано в РКИ.
- Возможен **длительный** **многочесячный** приём до разрешения явлений холестаза.
- **Тяжёлые** формы ЛПП: УДХК **не влияет** на частоту **летальных** исходов / потребности в **трансплантации**.



Recommendation

- The efficacy of UDCA to reduce the severity of liver injury may not be substantiated. **Grade D.**

Evidence: Inconclusive level 4 (case series, individual cases) studies.

Лечение: глюкокортикоиды (corticosteroids)



- При **аутоиммуноподобном** фенотипе ЛПП; только вариант ответа на терапию **ГК** и динамическое наблюдение позволяют **дифференцировать** истинный **лекарственно-индуцированный аутоиммунный гепатит** от ЛПП.
- **20-40 мг преднизолона в день** с послед. постепен. снижением дозы после нормализации биохим. показателей **в теч. 6 мес. (EASL, 2015).**



Recommendations

- In idiosyncratic DILI, routine use of corticosteroid treatment may not be substantiated. **Grade C.**

Evidence: Level 4 studies (case series and case-control studies with poor reference standards)

Лечение: другие препараты?

РГА, 2019

- Ремаксол (янтарная кислота; N-метил-глукзамин; рибоксин; метионин; никотинамид).
- Адеметионин (S-аденозил-L-метионин).
- Бициклол.
- Эссенциальные фосфолипиды.
- Силимарин (расторопша).

EASL, 2019

- Не упоминаются.
- Так называемые «гепатопротекторы» как «универсальные» ЛС для лечения любых заболеваний печени существуют только в национальной практике (ещё со времён СССР).

Наблюдение после эпизода ЛПП

- Постоянный **мониторинг** клинической картины и лабораторных показателей **до полного** клинического и биохимического **разрешения** ситуации.
- Как правило, **благоприятный** прогноз.
- **70%** б-ных не нуждаются в госпитализации.
- У **90%** не достигается порог ОПечН.
- При ОПечН **40%** нуждаются в трансплантации.
- Прогрессирование **острого** ЛПП до **ЦП** и его осложнений – **крайне редко**.

ЛПП: профилактика

- Тщательный сбор **лекарственного анамнеза** до назначения медикаментозной терапии.
- Выявление **индивидуальных факторов риска** назначения ЛС у конкретных пациентов.
- Недопущение **полипрагмазии**.
- **Лабораторный** мониторинг печёночных тестов (Бр, АЛТ, АСТ, ЩФ).
- Препараты с высоким профилем **безопасности**.
- В **отдельных** случаях при назначении препаратов с потенциально **высокой гепатотоксичностью** целесообразно проводить тесты на **индивидуальную чувствительность** (анализ **полиморфизма генов** систем биотрансформации [цитохром Р450]).