



# Лекарственные поражения печени, место гепатопротекторов

**Бакулин И.Г.**

**Профессор доктор мед. наук  
Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней,  
гастроэнтерологии и диетологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова**

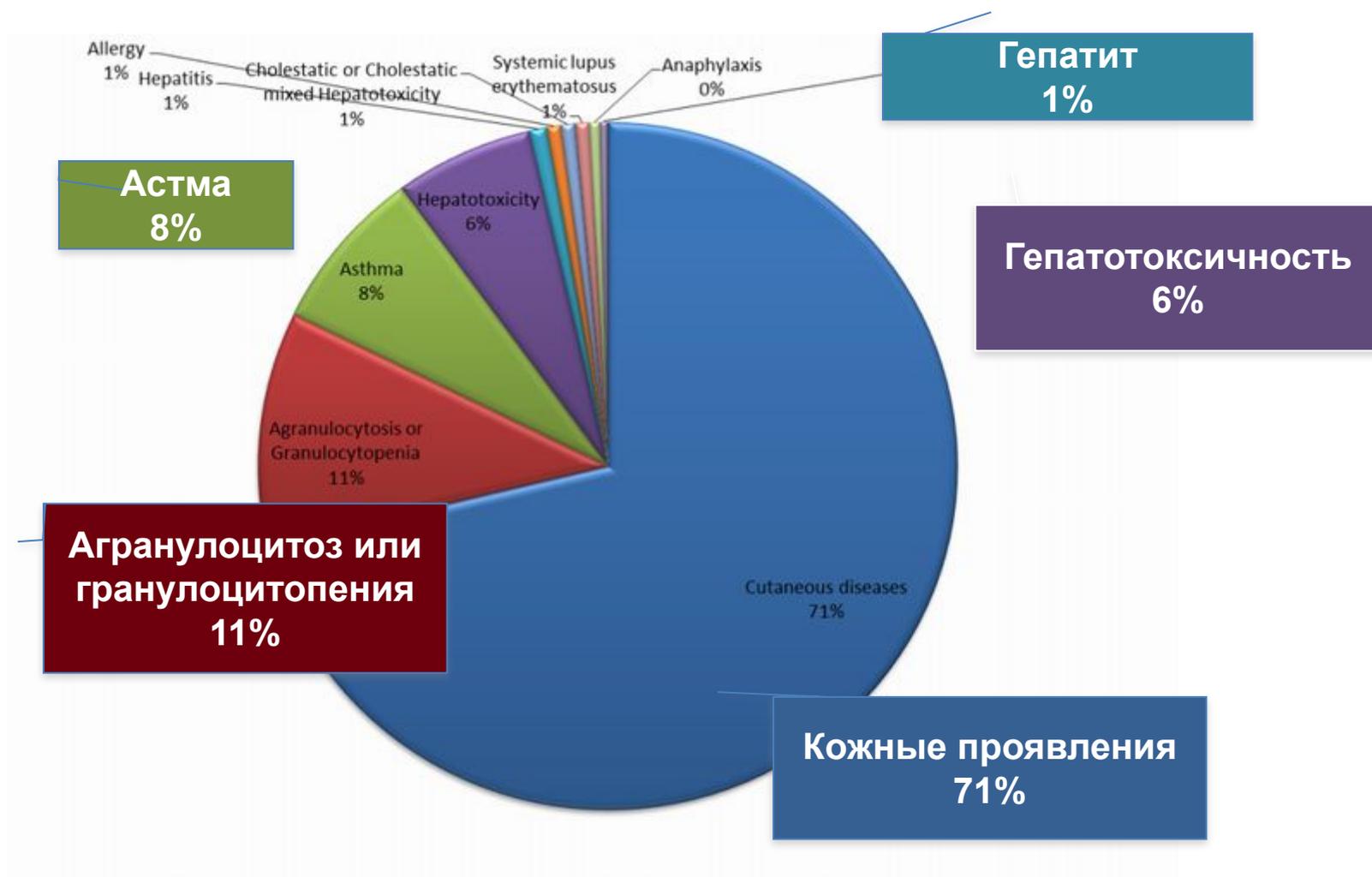
# Вопросы для обсуждения

1. Лекарственно-индуцированные поражения печени (ЛИПП): общие положения. Эпидемиология. Патогенез.
2. Диагностика ЛПП. Классификация ЛИПП.
3. Лечение ЛИПП

# Вопросы для обсуждения

1. Лекарственно-индуцированные поражения печени (ЛИПП): общие положения. Эпидемиология. Патогенез.
2. Диагностика ЛИПП. Классификация ЛИПП.
3. Лечение ЛИПП

# Распределение НЛР



## Какие препараты могут быть гепатотоксичны?

- ✓ Противоопухолевые
- ✓ Антибактериальные
- ✓ НПВС
- ✓ Анаболические стероиды
- ✓ Противотуберкулезные
- ✓ БАДы и лекарственные травы
- ✓ Все выше перечисленное

\*НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

\*БАД – биологически активные добавки



## Какие препараты могут быть гепатотоксичны?

- ✓ Противоопухолевые
- ✓ Антибактериальные
- ✓ НПВС
- ✓ Анаболические стероиды
- ✓ Противотуберкулезные
- ✓ БАДы и лекарственные травы
- ✓ **Все выше перечисленное**

\*НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

\*БАД – биологически активные добавки



# Гепатотоксичность: актуальность проблемы

NCBI Resources How To Sign in to NCBI

PubMed.gov US National Library of Medicine National Institutes of Health

PubMed drug induced liver toxicity Search

Create RSS Create alert Advanced Help

Article types Clinical Trial Review Customize ...

Text availability Abstract Free full text

Format: Summary Sort by: Most Recent Send to Filters: [Manage Filters](#)

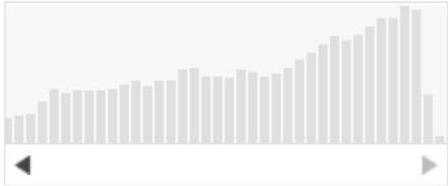
**Search results**

Items: 1 to 20 of 30163

<< First < Prev Page 1 of 1509 Next > Last >>

[Naphthoquine-induced Central Nervous System and Hepatic Vasculocentric](#)

Results by year



по состоянию на 12. 11.2016 г.

**Более 1000 лекарственных препаратов являются потенциально гепатотоксичными**

**В 15-20% случаев после перенесенного острого лекарственного гепатита развивается хронический**

**За последние 5 лет существенно возросла доля Фито- и БАД-индуцированных поражений печени**

Stricker BHC, Spoelstra P. Drug-induced hepatic injury. Elsevier, Amsterdam, 1985

ACG Guideline: The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury . *Am J Gastroenterol.* advance online publication, 17 June 2014;

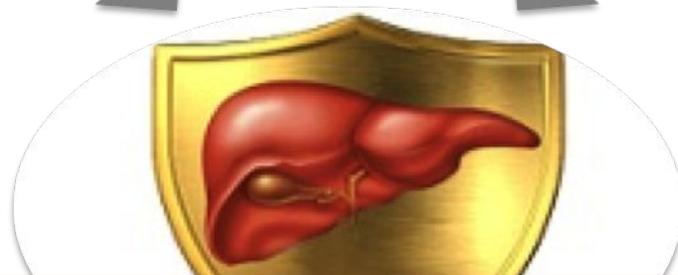
# Поражения печени ксенобиотиками

**Drug-induced liver injury  
(DILI)**

**Лекарственно-индуцированные  
поражения печени (ЛИПП)**

**Herbal and dietary supplements  
(HDS DILI)**

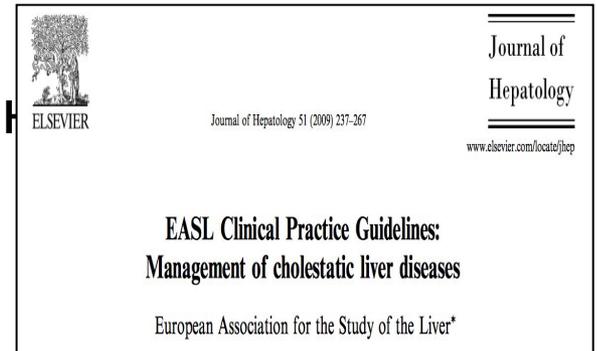
**Фито- и БАД-индуцированные  
поражения печени (БАД-ЛИПП)**



**фармакологическое повреждение - тип А  
идиосинক্রазия (идиосинкратическое) – тип В**

# Холестатические заболевания печени

1. Первичный билиарный цирроз (холангит) - хронический негнойный деструктивный холангит
2. Первичный склерозирующий холангит
3. Синдром аутоиммунного перекреста (ПБЦ+АИГ, ПСХ+АИГ и др.)
4. Аутоиммунный холангит, IgG4-ассоциированный холангит
5. **Лекарственно-индуцированные заболевания печени**
6. Генетические холестатические заболевания печени (семейный внутрипеченочный холестаза, синдром Алажилля и др.)
7. Внутрипеченочный холестаза беременных



# Лекарственно-индуцированные поражения печени - ЛИПП (Drug-induced liver injury – DILI)

nature publishing group

PRACTICE GUIDELINES

## ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of **Idiosyncratic** Drug-Induced Liver Injury

Naga P. Chalasani, MD, FACP<sup>1</sup>, Paul H. Hayashi, MD<sup>2</sup>, Herbert L. Bonkovsky, MD, FACP<sup>3</sup>, Victor J. Navarro, MD<sup>4</sup>, William M. Lee, MD, FACP<sup>5</sup> and Robert J. Fontana, MD<sup>6</sup>, on behalf of the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology

**Idiosyncratic drug-induced liver injury (DILI) is a rare adverse drug reaction and it can lead to jaundice, liver failure, or even death. Antimicrobials and herbal and dietary supplements are among the most common therapeutic classes to cause DILI in the Western world. DILI is a diagnosis of exclusion and thus careful history taking and thorough work-up for competing etiologies are essential for its timely diagnosis. In this ACG Clinical Guideline, the authors present an evidence-based approach to diagnosis and management of DILI with special emphasis on DILI due to herbal and dietary supplements and DILI occurring in individuals with underlying liver disease.**

*Am J Gastroenterol* advance online publication, 17 June 2014; doi:10.1038/ajg.2014.131

# Категории вероятной гепатотоксичности препарата



категория препарата	число случаев	прямое повреждение или идиосинкразия
A	>50	хорошо известна
B	49-12	известна
C	11-4	вероятна
D	3-1	возможна
E	1	связь маловероятна
E*	1	не доказана, но предполагается
X	-	нет данных, неизвестна
T		вследствие передозировки

# Гепатотоксичность препаратов



United States National Library of Medicine  
NIDDK NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES

**LiverTox**  
Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury

Home NIDDK NLM SIS Home About Us Contact Us Search

категория препарата	общее число препаратов n=671	
	число препаратов	летальный исход
A	48	✓✓
B	76	✓✓
C	96	✓
D	126	✓
E	318	

LiverTox. [(accessed on 11 Nov 2016)]; Available online: <http://livertox.nlm.nih.gov>

# Гепатотоксичные препараты

## Категория А

- |                            |                          |
|----------------------------|--------------------------|
| 1. Allopurinol             | 25. Interferon alpha/Peg |
| 2. Amiodarone              | 26. Interferon beta      |
| 3. Amoxicillin-clavulanate | 27. Isoniazid            |
| 4. Anabolic steroids       | 28. Ketoconazole         |
| 5. Atorvastatin            | 29. Methotrexate         |
| 6. Azathioprine/6-MCP      | 30. Methyldopa           |
| 7. Busulfan                | 31. Minocycline          |
| 8. Carbamazepine           | 32. Nevirapine           |
| 9. Chlorpromazine          | 33. Nimesulide           |
| 10. Contraceptives         | 34. Nitrofurantoin       |
| 11. Dantrolene             | 35. Phenytoin            |
| 12. Diclofenac             | 36. Propylthiouracil     |
| 13. Didanosine             | 37. Quinidine            |
| 14. Disulfiram             | 38. Pyrazinamide         |
| 15. Efavirenz              | 39. Rifampin             |
| 16. Erythromycin           | 40. Simvastatin          |
| 17. Floxuridine            | 41. Sulfamethoxazole/TMP |
| 18. Flucloxacillin         | 42. Sulfazalazine        |
| 19. Flutamide              | 43. Sulfonamides         |
| 20. Gold salts             | 44. Sulindac             |
| 21. Halothane              | 45. Telithromycin        |
| 22. Hydralazine            | 46. Thioguanine          |
| 23. Ibuprofen              | 47. Ticlopidine          |
| 24. Infliximab             | 48. Valproate            |

81%

1 препарат >100 случаев ЛИПП

98%

>1 случая с летальным исходом

LiverTox. [(accessed on 11 Nov 2016)]; Available online: <http://livertox.nlm.nih.gov>.

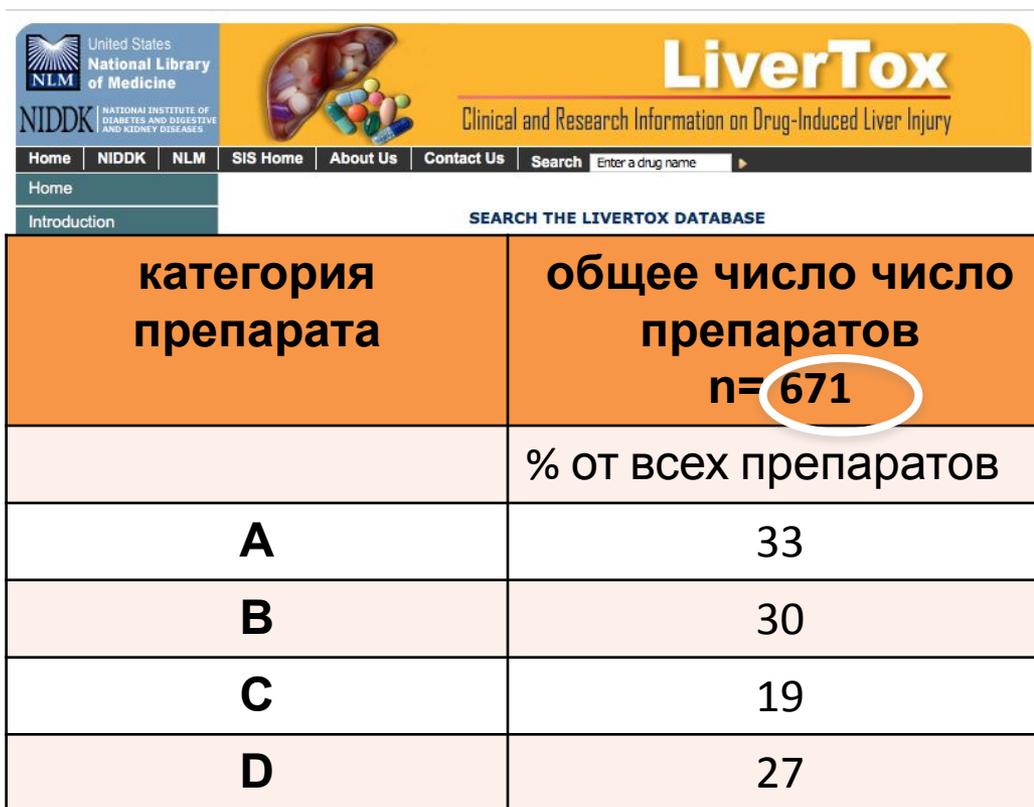
# Топ-10 в лекарственно-индуцированных поражениях печени

(проспективное наблюдение n=899 DILIN)

терапевтические классы		n
1	Antimicrobials	408
2	Herbal and dietary supplements	145
3	Cardiovascular agents	88
4	Central nervous system agents	82
5	Anti-neoplastic agents	49
6	Analgesics	33
7	Immunomodulatory	27
8	Endocrine	20
9	Rheumatologic	13
10	Gastrointestinal	12

МНН препарата		n
1	Amoxicillin-Clavulanate	91
2	Isoniazid	48
3	Nitrofurantoin	42
4	Sulfamethoxazole/Trimethoprim	31
5	Minocycline	28
6	Cefazolin	20
7	Azithromycin	18
8	Ciprofloxacin	16
9	Levofloxacin	13
10	Diclofenac	12

# Гепатотоксичность антибактериальных препаратов



категория препарата	общее число препаратов n= 671
	% от всех препаратов
A	33
B	30
C	19
D	27

LiverTox. [(accessed on 11 Nov 2016)]; Available online: <http://livertox.nlm.nih.gov>.

# Топ-5 в лекарственно-индуцированном поражении печени

(реальная клиническая практика)

Испанский регистр	Американский регистр	Регистр Исландии
Amoxicillin-clavulanate	Amoxicillin-clavulanate	Amoxicillin-clavulanate
Isoniazid	Isoniazid	Diclofenac
RIP + INH + PIZ	Nitrofurantoin	Azathioprine
Flutamide	SMZ/TMP	Infliximab
Ibuprofen	Minocycline	Nitrofurantoin

# Факторы риска ЛИПП

- 1. Факторы риска ЛИПП** - генетически детерминированные варианты экспрессии гепатобилиарного транспортера и ферментов биотрансформации
- 2. Патогенетические механизмы:**
  - ингибирование экспрессии и функции гепатобилиарного транспортера с изменением секреции желчи (на гепатоцеллюлярном уровне)
  - индукция идиосинкратического воспаления и гиперчувствительных реакций (на дуктулярном и холангиоцеллюлярном уровне)
  - смешанный

# Факторы, предрасполагающие к развитию идиосинкразии и ЛИПП

Факторы, связанные с индивидуумом (организмом)	Факторы внешней среды	Лекарственно-зависимые факторы
возраст	курение	дневная доза
пол	употребление алкоголя	профиль метаболизма
беременность	инфекция	полипрагмазия
истощение (дефицит массы тела)	воспаление	класс-эффект
ожирение		кросс-сенситизация
коморбидность по <b>заболеваниям печени</b> и др.		межлекарственное взаимодействие
сахарный диабет		
прием препаратов		

# Варианты повреждающего действия лекарственных средств

## Прямое гепатотоксическое действие

- Непосредственное повреждение клеточных структур (митохондрии, клеточные микрофиламенты и др.)
- Блокада транспортных насосов
- Денатурация белков
- Активация ПОЛ
- *Зависимость риска повреждения от дозы*
- *Короткий с известными сроками период манифестации*

## Непрямое гепатотоксическое действие

- Токсическое действие метаболитов, иммуноаллергическое поражение печени
- *Независимость от дозы*
- *Непрогнозируемая продолжительность манифестации*

\*ГТП – гепатотоксические препараты

# Вопросы для обсуждения

1. Лекарственно-индуцированные поражения печени (ЛИПП): общие положения. Эпидемиология. Патогенез.
- 2. Диагностика ЛПП. Классификация ЛПП.**
3. Лечение ЛПП

# Диагностика ЛИПП

## Диагностические инструменты:

- ✓ **Диагностический минимум:** АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин, МНО, клинический анализ крови, УЗИ
- ✓ **ЛИПП – диагноз исключения** (исключены вирусные гепатиты, алкогольные, обструктивные заболевания желчевыводящих путей, опухоли, ишемический, аутоиммунный гепатит и др.).
- ✓ **Специфические диагностические тесты** разработаны лишь для некоторых препаратов
- ✓ **Лекарственный анамнез**
- ✓ **Доминирующий тип поражения (*R-value*)**
- ✓ Установленная взаимосвязь между приемом препарата и развитием поражения печени (**оценочные шкалы**):
  - RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method)
  - DILIN (Drug-Induced Liver Injury Network)
  - Maria & Victorino (M & V) и др.
- ✓ **Оценить прогноз и риск неблагоприятного исхода (Правило Хайя)**

[livertox.nih.gov](http://livertox.nih.gov) – интернет-ресурс с базой данных лекарств для оценки вероятности ЛИПП

*\*Пункционная биопсия (ПБП) не требуется, если ЛИПП доказано и происходит восстановление печеночных проб в течение 6 мес; ПБП может потребоваться в случае тяжелого и прогрессирующего течения, для диф.диагностики между лекарственным и аутоиммунным поражением*

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. Journ. of Hepatology, 51 (2009) 237–267.

ACG Guideline: The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury . *Am J Gastroenterol.* advance online publication, 17 June 2014;

# Шкала CIOMS/RUCAM

для оценки вероятности лекарственного поражения печени  
Council for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method

	Вариант поражения печени				баллы
	Гепатоцеллюлярный (1)		Холестатический/смешанный (2)		
<b>1. Время появления от начала приема лекарства</b>	Первый прием	Поледующий прием	Первый прием	Поледующий прием	—
Время, прошедшее от момента приема препарата до развития реакции	5-90 дней	1-15 дней	5-90 дней	1-90 дней	+2
	<5 или >90 дней	>15 дней	<5 или >90 дней	>90 дней	+1
Время, прошедшее от момента отмены препарата до развития реакции	≤15 days	≤15 days	≤30 days	≤30 days	+1
<b>2. Течение заболевания после прекращения приема препарата</b>	Снижение АЛТ ≥50% за 8 дней		не применимо		+3
	Снижение АЛТ ≥50% за 30 дней		Снижение ЩФ ≥50% за 180 дней		+2
	не применимо		Снижение ЩФ <50% за 180 дней		+1
	Нет информации или снижение АЛТ ≥50% за >30 дней		Нет информации или повышение или персистенция		0
	Снижение АЛТ <50% за >30 дней или снова повышение		не применимо		-2
<b>3. Факторы риска</b>	алкоголь		Алкоголь или беременность		+1
	возраст ≥55 лет		возраст ≥55лет		+1

# Шкала CIOMS/RUSAM

для оценки вероятности лекарственного поражения печени  
Council for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment  
Method

## 4. Сопутствующая терапия:

- пациент не принимал никаких сопутствующих препаратов или нет данных: +0
- время развития реакции совпадает с приемом препаратов, гепатоксичность которых не описана: -1
- время развития реакции совпадает с приемом препаратов, с описанными гепатотоксичными свойствами: -2
- Роль сопутствующего препарата в развитии реакции доказана: -3

## 5. Другие причины поражения печени:

- исключены все препараты группы I<sup>a</sup> и II<sup>b</sup>+2
- исключены все препараты группы I: +1
- исключены <4 препарата группы I: -2
- высоко вероятны -3

## 6. Информация о гепатотоксичности препарата:

- реакции не известны +0
- реакции опубликованы, но не внесены в инструкцию к препарату +1
- реакции внесены в инструкцию к препарату +2

## 7. Ответ при повторном назначении препарата:

- положительный +3
- сходный: +1
- отрицательный: -2
- нет данных или данные невозможно интерпретировать: +0

## Оценка связи с приемом препарата по количеству баллов:

≤0 баллов - исключена

1-2 балла – маловероятна

3-5 балла – возможна

**6-8 - вероятна**

**>8 определенная или высоко вероятна**

<sup>a</sup>группа I: HAV, HBV, HCV (acute), biliary obstruction, alcoholism, recent hypotension (shock or ischemia)

<sup>b</sup>группа II: CMV, EBV, herpes virus infection.

# Типы ЛИПП

Тип поражения	Лабораторные критерии
1. Измененные печеночные показатели (дисфункция)	Любое превышение $< 2$ ВГН (АЛТ, АСТ, ЩФ, протромбин)
<b>2. По точке приложения:</b>	<b>↑ АЛТ <math>&gt; 2</math> ВГН изолированно или АЛТ/ЩФ <math>&gt; 5</math></b>
2.1. Гепатоцеллюлярное	
2.2. Холестатическое	<b>↑ ЩФ <math>&gt; 2</math> ВГН изолированно или АЛТ/ЩФ <math>&lt; 2</math></b>
2.3. Смешанное	<b>АЛТ/ЩФ - 2-5</b>
<b>3. По времени воздействия:</b>	<b>↑ АЛТ и ЩФ <math>&lt; 6</math> месяцев</b>
3.1. Острое	
3.2. Хроническое	<b>↑ АЛТ и ЩФ <math>&gt; 6</math> месяцев (в 15-20%)</b>
3.3. Фульминантное	<b>Развитие печеночной энцефалопатии и тяжелых нарушений свертывающей системы, желтухи (дни или недели)</b>

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. Journ. of Hepatology, 51 (2009) 237–267.

Критерии консенсуса CIOMS - Council for International Organizations of Medical Sciences

Chalasanani N. P. et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. Am J Gastroenterol. 2014

Jul;109(7):950-66

# Вопросы для обсуждения

1. Лекарственно-индуцированные поражения печени (ЛИПП): общие положения. Эпидемиология. Патогенез.
2. Диагностика ЛПП. Классификация ЛИПП.
- 3. Лечение ЛИПП**

# Принципы терапии ЛИПП

- ✓ Отмена причинного препарата (при АСТ > 8 ВГН - немедленно)
- ✓ **N-ацетилцистеин (НАС)** – антидот при ацетаминофен-индуцированном поражении печени. **Рекомендован** при легкой степени острой печеночной недостаточности: выживаемость 52% vs. 30% (НАС vs плацебо) без трансплантации печени<sup>1</sup>
- ✓ **Глюкокортикоиды** – препараты выбора при острой печеночной недостаточности<sup>2</sup>
- ✓ **Применение УДХК** может быть эффективно в более 2/3 случаях ЛИПП<sup>3</sup>

1. Bechmann LP, Jochum C, Kocabayoglu P *et al.*, 2004

2. ACG 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

3. Nathwani RA, Kaplowitz N. Drug hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2006;10:207–217.

# Возможные варианты лечения ЛИПП

**УДХК**

Холестатическое и смешанное поражение

**УДХК + гемикромон**

Холестатическое поражение на фоне ПХЭС, сладжа

**Глюкокортикоиды**

при реакциях ГНТ, острой печеночной недостаточности

**ЛИПП**

**N-**

**ацетилцистеин**

при поражении печени парацетамолом

**Антиоксиданты**

(силимарин, ЭФЛ, глицирзиновая кислота)

**нет доказательств эффективности**

**Фолиевая**

**кислота**

при поражении печени метотрексатом

**α-карнитин**

при поражении печени вальпроовой кислотой

# Возможные варианты лечения ЛИПП

**УДХК**

Холестатическое и смешанное поражение

**УДХК + гемикромон**

Холестатическое поражение на фоне ПХЭС, сладжа, дисфункции сф.Одди

**Глюкокортикоиды**

при реакциях ГНТ, острой печеночной недостаточности

**ЛИПП**

**N-ацетилцистеин**

при поражении печени парацетамолом

**Антиоксиданты**

(силимарин, ЭФЛ, глициризиновая кислота)

**нет доказательств эффективности**

**Фолиевая кислота**

при поражении печени метотрексатом

**α-карнитин**

при поражении печени вальпроовой кислотой

# Урсодезоксиохолевая кислота (Урсосан) - плейотропные эффекты

- мембранстабилизирующий
- желчегонный
- антиапоптотический
- антиоксидантный
- снижение уровня фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ )
- снижение уровня трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ )

# Эффективность и безопасность Одестона (Гимекромона)

- Одестон – единственный в России препарат с Гимекромоном, который регулирует циркуляцию желчи и эффективен для лечения и профилактики ЖКБ.
- Гимекромон – **высоко селективный спазмолитик**, влияющий исключительно на сфинктер Одди и желчные протоки
- **Безопасность** Гимекромона показана в клиническом исследовании у **182 пациентов ЖКБ<sup>1</sup>** (курс лечения - 3 мес)
- ✓ Гимекромон **не влияет на кинетику желчного пузыря** - безопасен у больных ЖКБ<sup>2</sup>
- ✓ Гимекромон показал значительную эффективность в купировании билиарной боли<sup>3</sup> (плацебо-контролируемые исследования)

1. Nadine N., Hedwich F., Kuipers, et al. 4-Methylumbelliferone treatment and hyaluronan inhibition as a therapeutic strategy in inflammation, autoimmunity, and cancer. // Frontiers in Immunology. 2015. Mar 23;6:123.

2. Hoffmann R.M., Schwarz G., Pohl C. Bile acid-independent effect of himecromone on bile secretion and common bile duct motility. // Dtsch. Med. Wochenschr. 2005. V.130. p.1938–1943.

3. Abate A L et al., 2001

### LATEST ARTICLES

**Case Report** - Possible interaction with ribavirin and oseltamivir.

**Review** - Optimising antiretroviral regimens in HIV/HCV co-infected patients.

**Guidelines** - UK guidelines for boceprevir and telaprevir.

**Meeting Report** - 19th CROI, Seattle.

**Review** - Interactions with boceprevir and telaprevir.

**Review** - Entecavir

[Click here for previous news items](#)

### SITE UPDATES

#### Updated printable charts

The printable charts have been updated to include all the recent additions to the list of comedication...

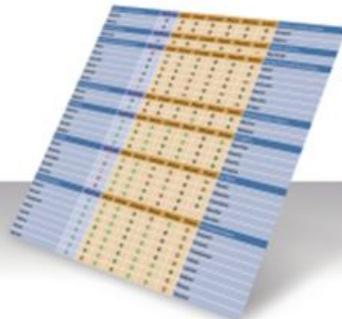
[>>more](#)

#### Additional Comedications

In response to feedback about commonly prescribed comedications, ~40 new drugs have been added to th...

[>>more](#)

## DRUG INTERACTION CHARTS



Access our comprehensive, user-friendly, free, drug interaction charts

[CLICK HERE](#)

Providing clinically useful, reliable, up-to-date, evidence-based information

### INTERACTION CHARTS FOR YOUR SMART PHONE

## HEP iChart - a new app for mobile devices

Download for free to **Android** and **Apple** devices (search for HEP iChart)



**Apple:** Search for HEP iChart in the App Store or [click here for the iTunes preview](#)

**Android:** [Click here](#) or scan the QR code with your device for a direct link to the download page (*select internet/browser option if prompted*).



### ASSOCIATED SITES



A comprehensive HIV drug-drug interaction resource, freely available to healthcare workers, patients and researchers.

### EXTERNAL LINKS



### FOLLOW US ON TWITTER



For the latest additions and updates to the site, click the button to follow **hepinteractions** on Twitter.

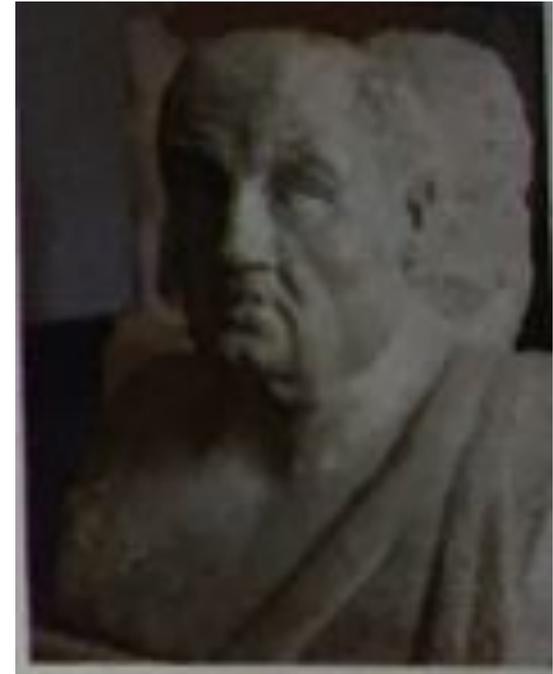
### EMAIL UPDATES

Sponsors



[Terms & Conditions](#)

**«Как я счастлив жить в  
такое время, когда  
медицина может  
справиться почти со  
всеми  
заболеваниями...»**



**Сенека  
Младший  
(4-65 гг н.э.)**



**Спасибо за внимание**