DOI: 10.33667/2078-5631-2020-21-58-68

Лекарственные поражения печени в практике врача первичного звена (обзор клинических рекомендаций)

О.Д. Остроумова, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии[1], проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней[2]
Е.В. Борисова, к.м.н., врач-кардиолог кардиологического отделения № 1[3]
Г.Ф. Пиксина, к.м.н., зав. кардиологическим отделением № 1[3]
Е.Е. Павлеева, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии[4]

[1]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва
[3]ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени Е.О. Мухина» Департамента здравоохранения города г. Москвы
[4]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Drug-induced liver injuries in practice of primary care physician (review of clinical recommendations)

O.D. Ostroumova, E.V. Borisova, G.F. Piksina, E.E. Pavleeva

Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, City Clinical Hospital n.a. E.O. Mukhina, Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov; Moscow, Russia

Резюме

В настоящее время в связи с высокой доступностью лекарственных препаратов и растущим объемом фармацевтического рынка наблюдается четкая тенденция к росту числа лекарственных поражений печени (ЛПП), которые могут быть ассоциированы с приемом практически всех классов лекарственных средств (ЛС), отпускаемых по рецепту или без рецепта, включая фитопрепараты, диетические добавки и биологические добавки к пище и т.п. В связи с высокой актуальностью данной проблемы статья посвящена эпидемиологии и классификации ЛПП, принципам ведения пациентов с ЛПП, прогнозу и профилактике ЛПП с учетом европейских и российских клинических рекомендации по ведению больных с ЛПП – Европейской ассоциации по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver, EASL; 2019), Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) (2019), Научного общества гастроэнтерологов России / Российского научного медицинского общества терапевтов (НОГР/РНМОТ) (2020). Подробно описаны критерии диагноза ЛПП, приведены ряд классификаций ЛПП (по степени тяжести, патогенетическая, клинико-лабораторная, по фенотипам и клинико-морфологическим формам). К факторам риска ЛПП относят возраст, пол, расу, генетические факторы, определенные сопутствующие заболевания и состояния, полипрагмазию, межлекарственные взаимодействия, особенности ЛС (доза, длительность приема, липофильность и др.). В диагностике ЛПП центральным звеном является оценка причинно-следственных связей между приемом препарата-индуктора и развитием симптомов поражения печени, для этой цели рекомендуется использовать шкалу CIOMS-RUCAM, определены показания для биопсии печени. Диагноз исключения ЛПП и его постановка требуют проведения исследований, направленных на дифференциацию с острым вирусным гепатитом, аутоиммунным гепатитом, болезнью Вильсона, синдромом Бада-Киари, первичным билиарным холангитом, первичным склерозирующим холангитом, желчекаменной болезнью, онкологическими заболеваниями. Рассмотрены варианты течения ЛПП с выделением благоприятных и неблагоприятных прогностических признаков. Обсужден выбор гепатопротективной терапии. Приведены данные о возможностях препарата Гептронг в лечении ЛПП. Особое внимание уделено профилактическим мерам, препятствующим развитию ЛПП.

Ключевые слова: ***лекарственные поражения печени, диагностика, фенотипы, классификация, прогноз, ведение пациентов, фармакотерапия, нежелательные лекарственные реакции.***

Summary

Currently, due to the high availability of drugs and the growing volume of the pharmaceutical market, there is a clear trend towards an increase in the number of drug-induced liver injuries (DILI), which can be associated with the use of almost all classes of prescription or non-prescription drugs including herbal remedies, dietary supplements and biological food supplements, etc. Due to the high relevance of this problem, the article is devoted to the epidemiology and classification of DILI, the principles of management of patients with DILI, prognosis and prevention of DILI, taking into account European and Russian clinical recommendations for the management of patients with DILI – European Association for the Study of the Liver (EASL; 2019), Russian Gastroenterological Association (2019), Scientific Society of Gastroenterologists of Russia / Russian Scientific Medical Society of Therapists (NOGR / RNMOT) (2020). The criteria for the diagnosis of DILI are described in detail, a number of classifications of DILI are given (by severity, pathogenetic, clinical and laboratory, by phenotypes and clinical and morphological forms). Risk factors for DILI include age, gender, race, genetic factors, certain concomitant diseases and conditions, polypharmacy, drug-drug interactions, and drug characteristics (dose, duration of administration, lipophilicity, etc.). In the diagnosis of DILI, the central link is the assessment of cause-effect relationships between taking the inducer drug and the development of symptoms of liver damage, for this purpose it is recommended to use the CIOMS-RUCAM scale, and indications for liver biopsy are determined. The diagnosis of exclusion of DILI and its formulation require studies aimed at differentiation with acute viral hepatitis, autoimmune hepatitis, Wilson's disease, Bad Chiari syndrome, primary biliary cholangitis, primary sclerosing cholangitis, cholelithiasis, and oncological diseases. Variants of the course of DILI with the selection of favorable and unfavorable prognostic signs are considered. The choice of hepatoprotective therapy has been discussed. The data on the possibilities of the drug Heptrong in the treatment of DILI are given. Particular attention is paid to preventive measures that impede the development of DILI.

Key words: ***drug-induced liver injuries, diagnostics, phenotypes, classification, prognosis, management of patients, pharmacotherapy, adverse drug reaction.***

Эпидемиология

В настоящее время в связи с высокой доступностью лекарственных препаратов (ЛП) и растущим объемом фармацевтического рынка в мире и в Российской Федерации наблюдается четкая тенденция к росту числа лекарственных поражений печени (ЛПП). ЛПП могут быть ассоциированы с приемом практически всех классов лекарственных средств (ЛС), отпускаемых по рецепту или без рецепта, включая фитопрепараты, диетические добавки и биологические добавки к пище, биологически активные добавки (БАДы) [1, 2].

В мире в структуре больных, госпитализируемых в стационары с заболеваниями печени, 2–5 % составляют пациенты с лекарственно-индуцированным холестазом, а 10 % – с лекарственным гепатитом [2]. Согласно статистике зарубежных авторов, частота ЛПП составляет 1–19 случаев на 100 тыс. человек в год [3]. В 2–5 % случаев ЛПП служат причиной желтухи у госпитализированных пациентов, они составляют около 10 % всех случаев острого гепатита [4, 5], являются причиной 11 % случаев острой печеночной недостаточности [4, 6] и обусловливают до 40 тыс. смертей в год [7, 8]. В связи с развитием ЛПП ежегодно в США выполняется около 2 тыс. трансплантаций печени [9]. В странах Европы ЛС становятся причиной желтухи у 2–5 % госпитализированных больных, острых гепатитов у пациентов старше 40 лет – в 40 % случаев, фульминантной печеночной недостаточности – в 13–25 % случаев [10]. В Российской Федерации острые ЛПП регистрируются у 2,7 % госпитализированных больных. Как правило, они связаны с применением противотуберкулезных, антибактериальных препаратов, анальгетиков, гормональных, цитостатических, антигипертензивных и антиаритмических средств [11].

Необходимо отметить, что в клинической практике данный диагноз формулируется неоправданно редко. С одной стороны, часто это связано с нежеланием пациента сообщать о приеме некоторых препаратов (антидепрессантов, ЛС для повышения потенции, для снижения веса и др.), а, с другой – с недостаточной информированностью врачей разных специальностей о разных типах ЛПП, недостаточно тщательным сбором фармакологического анамнеза медицинскими работниками, неверной трактовкой весьма разнообразной симптоматики ЛПП, нежеланием врачей документировать ятрогенные заболевания. Поэтому истинная распространенность ЛПП остается неизвестной, но она выше, чем данные официальной статистики [12].

Установлено, что среди лекарственных препаратов, вызывающих ЛПП, наиболее часто причинами летальных исходов были прием ацетаминофена (парацетамола), анальгетиков, ЛС, применяемых для лечения ВИЧ-инфекции, антиконвульсантов, гормональных средств, антибиотиков, противотуберкулезных препаратов, противоопухолевых средств, препаратов для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (антигипертензивные, антиритмические, гиполипидемические средства, ангиагреганты и антикоагулянты) [1, 13]. Необходимо учитывать, что не только ЛС, но и различные БАДы, средства народной медицины, в том числе растения, использующиеся в китайской и аюрведической медицине, например чистотел, цимицифуга, дубровник, блоховник, составляющие Гербалайфа и многих других препаратов, являются этиологическим фактором развития ЛПП [1, 14, 15]. В этом случае важное значение имеет взаимодействие между различными фитокомпонентами, что приводит к усилению их изначально высокой гепатотоксичности. Поэтому в последние годы отмечается высокий рост ЛПП, преимущественно в странах Азии (чаще в результате приема средств для похудения и препаратов, применяющихся в нетрадиционной медицине) [15].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) регистрирует нежелательные лекарственные реакции (НЛР) с 1968 года, помимо базы данных ВОЗ, регистрация случаев ЛПП проводится во многих странах мира. Так, в США с 2003 года учет токсичности ЛС осуществляет Управление по санитарному контролю за продуктами и медикаментами США (US Food and Drug Administration, FDA), случаи ЛПП регистрируются в специально созданной базе данных (Drug Induced Liver Injury Network). Аналогичные базы данных существуют 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 связи с возрастающей актуальностью этой проблемы и ее большой практической значимостью в последние годы были опубликованы европейские и российские клинические рекомендации по ведению больных с ЛПП – Европейской ассоциации по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver, EASL; 2019) [16], Российской гастроэнтерологической ассоциации (2019) [17], Научного общества гастроэнтерологов России / Российского научного медицинского общества терапевтов (НОГР / РНМОТ) (2020) [18].

Критерии ЛПП

В настоящее время клинический диагноз ЛПП остается диагнозом исключения и может быть установлен после всестороннего анализа фармакологического анамнеза 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 после исключения других причин поражения печени. При необходимости может быть проведено гистологическое исследование печеночной ткани [1, 3].

В отсутствие гистологической верификации повреждение печени при воздействии ЛС диагностируется при наличии [17, 18]:

- повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) выше двух верхних границ норм (ВГН);
- повышения уровня связанного билирубина более двух ВГН;

- сочетания повышения активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и уровня общего билирубина (один из показателей – более двух ВГН).

В случае менее чем двукратного повышения лабораторных показателей, характеризующих состояние печени, рекомендуют употреблять термин «изменение печеночных тестов» [17].

Также рекомендуется определение показателя R (отношение активностей АЛТ [кратность к ВГН] и ЩФ [кратность к ВГН]), в том числе в процессе наблюдения за больным [19].

Классификация

Существует несколько классификаций ЛПП. Согласно ***патогенетической классификации*** ЛПП подразделяют [7, 8, 17] на:

1) *гепатотоксические* ЛПП (повреждение прямого действия – НЛР, тип А) – связаны с фармакологическими свойствами ЛС, зависят от дозы ЛП и стереотипии, могут развиваться у любого человека с той или иной степенью тяжести, имеют короткий латентный период, по механизму действия связаны с непосредственным поражением клеточных структур гепатоцитов, гистологически проявляются некрозом гепатоцитов и (или) жировой дистрофией печени [18]. В развитых странах чаще всего развитие тяжелых гепатотоксических ЛПП ассоциировано с приемом парацетамола, поскольку он относится к категории безрецептурных препаратов;

2) *идиосинкразические* ЛПП (непрямое повреждающее действие – НЛР, тип В) – возникают у отдельных индивидуумов, обусловлены иммунологической реактивностью (образование гепатотоксических метаболитов в реакциях I или II фазы / индивидуальная чувствительность) или генетическими особенностями, не зависят или мало зависят от дозы ЛС, их клиническое течение и исходы крайне вариабельны [20], латентный период может составлять от нескольких дней до нескольких месяцев – 2020, на их долю проходится 13–16 % случаев острой печеночной недостаточности [7, 8].

По типам ЛПП (клинико-лабораторные варианты). Советом международных организаций медицинских наук (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) было предложено выделение определенных типов поражения печени согласно показателю R – это отношение активности АЛТ (кратность к ВГН) к ЩФ (кратность к ВГН), в том числе на основании его повторной оценки в процессе наблюдения за больным [17, 21]:

R (отношение) = АЛТ (кратность ВПН) / ЩФ (кратность ВПН) [21].

Таким образом, на основании клинико-лабораторных данных выделяют следующие типы повреждения печени [17, 18]: 1) гепатоцеллюлярный тип – повышение активности АЛТ более 2 ВГН или R ≥ 5, характеризуется более тяжелой степенью поражения печени по сравнению с холестатической и смешанной формами, типично острое течение, а сочетание гепатоцеллюлярного типа ЛПП с гипербилирубинемией обусловливает тяжелое повреждение печени и высокую смертность (0,7–1,3 случая на 100 тыс. пациентов) [18]; 2) холестатический тип – повышение активности только ЩФ более 2 ВПН или R ≤ 2 при хроническом течении; 3) смешанный тип – повышение активности АЛТ более 2 ВПН, ЩФ более 2 ВПН, R = 2–5 при хроническом течении.

По характеру течения ЛПП подразделяют [18] на:

1) *острое* ЛПП – изменение уровня АЛТ и ЩФ, развившееся в течение менее 3 месяцев от начала приема ЛП;

2) *хроническое* ЛПП – стойкое повреждение печени, сохраняющееся более чем через год после начала приема ЛПП;

3) *персистирующее* ЛПП – сохранение изменений в показателях состояния печени более 3 месяцев при гепатоцеллюлярном и более 6 месяцев при холестатическом ЛПП.

Это положение основано на том, что фиброз печени формируется через 3 месяца от начала гепатоцеллюлярного типа ЛПП [22], при холестатическом типе ЛПП термин «хроническое» применим при длительности заболевания 6 и более месяцев. Диагноз хронического ЛПП не обязательно означает прогрессирующее поражение печени.

ЛПП также классифицируют ***по степени тяжести*** [17, 19, 23, 24]. В клинической практике рекомендуется использовать критерии Международной рабочей группой экспертов по ЛПП (2011) [19] с учетом исследования DILIN – Drug-Induced Liver Injury Network (2007) [19, 24]:

1) *легкое* течение – повышение активности АЛТ и (или) ЩФ, при этом уровень общего билирубина менее 2 ВПН и международного нормализованного отношения (МНО) менее 1,5;
2) *умеренное* течение – повышение активности АЛТ и (или) ЩФ, при этом уровень общего билирубина ≥ 2 ВГН, наличие клинических симптомов (слабость, тошнота, рвота, боль в правом верхнем квадранте живота, зуд, кожная сыпь, желтуха, отсутствие аппетита, потеря массы тела);
3) *тяжелое* течение: 3.1) умеренно тяжелое – повышение активности АЛТ, ЩФ, уровня общего билирубина или МНО, госпитализация в связи с ЛПП (пролонгация текущей госпитализации из-за развития ЛПП); 3.2) тяжелое – повышение активности АЛТ и (или) ЩФ, уровень общего билирубина ≥ 2 ВГН и есть одно из следующего: печеночная недостаточность (МНО более 1,5; асцит или энцефалопатия); существенное нарушение функции другого (-их) органа (-ов), почек и (или) легких вследствие ЛПП;
4) *фатальное* течение или необходимость в трансплантации – смерть или трансплантация печени.

Наконец, выделяют несколько ***фенотипов ЛПП*** [17, 25].

1. С развитием некроза гепатоцитов и воспалительной инфильтрацией:
   a. острый гепатоцеллюлярный некроз (перивенулярный – зона 3; перипортальный – зона 1),
   b. массивный прогрессирующий некроз печени (острая печеночная недостаточность),
   c. острый вирусоподобный гепатит,
   d. острый аутоиммуноподобный гепатит,
   e. мононуклеозоподобный гепатит,
   f. хронический вирусоподобный гепатит,
   g. гранулематозный гепатит.
2. Холестатический вариант:
   a. острый внутрипеченочный холестаз без или с воспалительной инфильтрацией,
   b. хронический внутрипеченочный холестаз без или с воспалительной инфильтрацией,
   c. с развитием билиарного склероза,
   d. с исчезновением желчных протоков.
3. Смешанный гепатоцеллюлярный и холестатический вариант.
4. Стеатоз:
   a. микровезикулярный,
   b. макровезикулярный,
   c. стеатогепатитоподобное поражение,
   d. фосфолипидоз.
5. Сосудистый вариант:
   a. с дилатацией синусоидов,
   b. пелиозный гепатит,
   c. синдром синусоидальной обструкции (венооккклюзионная болезнь),
   d. тромбоз печеночных вен (синдром БаддаКиари),
   e. гепатопортальный склероз,
   f. узловая регенеративная гиперплазия.
6. Вариант с хроническим течением с развитием тяжелого фиброза и цирроза печени.
7. Вариант с развитием опухоли печени:
   a. гепатоцеллюлярная аденома,
   b. гепатоцеллюлярная карцинома,
   c. холангиокарцинома.

Также в российских рекомендациях по ЛПП РГА (2019) [17, 26] приведена классификация ЛПП ***по клинико-морфологическим формам.***

1. Острое повреждение гепатоцитов чаще вызывают такие ЛП, как изониазид, ацетилсалициловая кислота, сульфаниламиды. Гистологически эта форма проявляется лобулярной, преимущественно лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрацией ± дистрофией и некрозом гепатоцитов, очаговой дезорганизацией печеночных балок, холестаз отсутствует.
2. Аутоиммуноподобный гепатит, например на фоне терапии нитрофурантоином, миноциклином, ипилимумабом. При гистологическом исследовании биоптатов выявляется плазмоклеточная перипортальная инфильтрация.
3. «Чистый» холестаз, наиболее часто его вызывают анаболические стероиды, эстрогены. При этой клинико-морфологической форме отмечаются холестаз в цитоплазме гепатоцитов и (или) дилатация канальцев Геринга с желчными пробками без некроза и воспаления.
4. Холестатический гепатит: гистологически портальная и перидуктальная инфильтрация, некрозы гепатоцитов, выраженное преобладание центролобулярного холестаза. Развивается на фоне приема таких ЛС, как фенитоин, амоксициллин-клавуланат, фторхинолоны, макролиды, азитромицин и др.
5. Гранулематозный гепатит, при котором в биоптатах печени выявляют эпителиоидно-клеточные гранулемы без казеозного некроза. Его развитие ассоциировано с приемом изониазида, интерферонов, аллопуринола и др. ЛП.
6. Хронический гепатит: ассоциирован с применением диклофенака, метилдопа, бентазипама, обусловливает возникновение инфильтрации портальных трактов и перипортальной зоны, фиброз портальных трактов с распространением в паренхиму.
7. Макровезикулярный стеатоз развивается на фоне приема тетрациклинов, стероидов, препаратов золота, 5-фторурацила, метотрексата, тамоксифена и ряда других ЛС, характеризуется накоплением в гепатоцитах крупных липидных капель различной степени выраженности с периферическим смещением ядра без значительной инфильтрации или холестаза.
8. Микровезикулярный стеатоз ассоциирован с приемом таких ЛС, как вальпроевая кислота, тетрациклин, зидовудин и др., для него характерно диффузное накопление в гепатоците мелких капель липидов без значительной инфильтрации или холестаза.
9. Неалкогольный жировой гепатоз развивается на фоне приема большого количества ЛС [27], например тамоксифена, амиодарона. Гистологически определяются макро- и микровезикулярный стеатоз, гидропическая и баллонная дистрофия гепатоцитов без значительной инфильтрации.
10. Синдром исчезающих желчных протоков – отсутствие междольковых желчных протоков более чем в 50 % портальных трактов в биоптате. Описаны случаи его развития на фоне приема амоксициллин-клавуланата, сульфаниламидов и ряда других ЛС.
11. Фиброз и цирроз – характеризуется нарушением архитектоники печени, тяжелым септальным фиброзом, образованием узлов регенерации гепатоцитов (изониазид, метотрексат, метилдопа и некоторые другие ЛС).

Одно и то же ЛС может приводить к развитию разных типов, фенотипов и клинико-морфологических форм ЛПП [17, 28].

Кодирование по МКБ-10

- К71. Токсическое поражение печени.
  Включено:
  - лекарственная:
  - идиосинкразическая (непредсказуемая) болезнь печени,
  - токсическая (предсказуемая) болезнь печени.

Исключено:
- алкогольная болезнь печени (К70.0),
- синдром Бадда-Киари (I82.0).

При необходимости идентифицировать токсическое вещество используют дополнительный код внешних причин (класс XX).
- К71.0. Токсическое поражение печени с холестазом.
- К71.1. Токсическое поражение печени с печеночным некрозом.
- 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, протекающего по типу хронического активного гепатита.
- К71.6. Токсическое поражение печени с картиной гепатита, неклассифицированное в других рубриках.
- К71.7. Токсическое поражение печени с фиброзом и циррозом печени.
- К71.8. Токсическое поражение печени с картиной других нарушений печени.
- К71.9. Токсическое поражение печени неуточненное.

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, 29].

Факторы риска

К основным факторам риска развития ЛПП относят возраст, пол, расу, генетические факторы, определенные сопутствующие заболевания и состояния, полипрагмазию, лекарственные взаимодействия, особенности ЛС (доза, длительность приема, липофильность и др.) [17, 18].

Возраст. Пожилой возраст является одним из главных факторов риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний в целом и ЛПП, в частности [28]. С возрастом в силу старения органов и систем в них происходят ряд изменений, которые, в свою очередь, обусловливают изменение фармакокинетики и фармакодинамики ЛС. Также фактором риска развития отдельных фенотипов ЛПП является детский возраст [30, 31].

Пол. Женский пол служит независимым фактором риска гепатоцеллюлярного фенотипа ЛПП с развитием фульминантной печеночной недостаточности (женщины составляют 77–89%) [32, 33]. Кроме того, у женщин чаще развивается хронический гепатит в рамках ЛПП при применении ряда ЛП (галотан, миноциклин, нутрафуантоин). Напротив, холестатический тип ЛПП чаще встречается у мужчин [27], также у мужчин развивается ЛПП при использовании амоксициллина-клавуланата и азатиоприна [31].

Раса. Монголоидная раса считается независимым фактором риска развития ЛПП, потребовавших трансплантации печени, а негроидная раса ассоциирована с повышенным риском развития хронического ЛПП (данные основаны на наблюдении за более чем 900 пациентами с идиосинкразическими ЛПП) [34].

Сопутствующие заболевания и состояния. Хроническое злоупотребление алкоголем способствует возникновению гепатотоксических реакций при более низких дозах ряда ЛП, оно также обусловливает значительное увеличение степени их тяжести. Подобные закономерности отмечены в отношении применения парацетамола, изониазида, никотинамида [35]. Ожирение повышает риск развития ЛПП при применении галотзана, троглитазола. Гепатотоксичность изониазида и парацетамола имеет прямую корреляцию с голоданием [17]. Хотя сахарный диабет не является фактором риска развития ЛПП, его наличие ассоциируется с повышенным риском хронизации ЛПП при их возникновении и летального исхода [26]. У пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С повышен риск развития фиброза печени, ассоциированного с применением ибупрофена и противотуберкулезных препаратов [31], а у больных с ВИЧ и СПИД повышен риск развития гиперчувствительности при использовании сульфаниламидов [31]. Установлено, что у пациентов с хронической болезнью почек имеется повышенный риск развития гепатита и фиброза печени на фоне применения тетрациклина и метотрексата [31].

Генетические факторы риска [36]. Генетическая предрасположенность рассматривается в качестве основной причины идиосинкразического повреждения печени при приеме ЛС. Так, генетические исследования с оценкой участия генов, ответственных за синтез белков, обеспечивающих лекарственный метаболизм, и полногеномный поиск ассоциаций позволили обнаружить статистически значимые взаимосвязи развития ЛПП с локусами HLA-области хромосомы 6 на фоне терапии ЛС [37], таких как, например, флуклоксациллин, амоксициллин-клавунат, лумиракоксиб, лапатиниб, ксимегатран, тиклодипин, тербинафин, фенофибрат, тиклодипин [26].

Факторы, связанные с особенностями ЛП. В случаях предсказуемой гепатотоксичности факторами риска являются доза ЛС, его концентрация в плазме крови и длительность применения ЛП [17]. Так, имеются данные, что концентрация в крови парацетамола, ацетилсалициловой кислоты и некоторых препаратов растительного происхождения имеют линейную взаимосвязь с риском возникновения ЛПП, а общая доза, частота и продолжительность приема метотрексата и витамина А соотносятся с риском развития фиброза печени [31]. Кроме того, имеют значения химическая структура и молекулярный вес ЛС [26]. Данные о влиянии липофильности ЛС на рис развития ЛПП противоречивы [38, 39].

Лекарственные взаимодействия. Одним из главных факторов риска развития лекарственно-индуцированных болезней вообще и ЛПП, в частности, являются полипраг-

мазия и, как следствие, межлекарственные взаимодействия [28]. Известно потенцирование гепатотоксического эффекта ЛС путем индукции метаболизма через систему цитохрома P450 (CYP) или мембранных переносчиков. Например, риск развития ЛПП повышается при одновременном применение вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами или при совместном применении парацетамола с изониазидом, зидовудином и низкими дозами фенитоина [31]. Для оценки потенциального взаимодействия лекарственных препаратов, рекомендуется использовать электронный ресурс www.drugbank.ca/interax/multi_search [17].

Метаболические факторы [17]. Метаболические нарушения как факторы риска ЛПП реализуются через процессы синтеза реактивных метаболитов (например, подтверждено экспериментально прямое цитотоксическое действие карбамазепина, аминазина, клозапина [40]), повреждения путей транспорта и выведения ЛС (факт подтвержден для диклофенака, вальпроевой кислоты, тамоксифена, ацетилсалициловой кислоты [26]), нарушения детоксикации [31], ингибирования активности белков – транспортеров солей желчных кислот с развитием холестатического фенотипа ЛПП (продемонстрировано на примере кетоконазола, нефазодона, лапатиниба [41]).

Факторами риска тяжелых реакций с формированием острой печеночной недостаточности считаются женский пол, гепатоцеллюлярный тип повреждения, высокий уровень билирубина и высокое соотношение АСТ/АЛТ [42].

Клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика

Диапазон клинических проявлений ЛПП разнообразен: от небольшого повышения уровня аминотрансфераз, не сопровождающегося клинической симптоматикой, до молниеносных гепатитов и развития цирроза печени [18].

Наиболее часто пациенты предъявляют жалобы на утомляемость и слабость, повышение температуры тела, отсутствие аппетита, потеря массы тела, тошноту, рвоту, абдоминальную боль, зуд, кожную сыпь, желтуху (изменения цвета кожи и слизистых, кала, мочи), кровотечения различной локализации [17].

В анамнезе необходимо учитывать возраст, пол, этническую принадлежность пациента. Детально отметить подробное течение заболевания с указанием приема всех ЛС, а также БАДов, лекарственных трав, длительности, дозы, даты начала и окончания приема; был ли факт приема данных ЛС (БАДов, лекарственных трав и т.п.) ранее; наличие ранее побочных реакций на ЛП и толерантность к ЛС, предшествующие медицинские манипуляции (переливание крови, инъекции и инфузии) [17, 18, 43].

Необходимо также уточнить 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) [17, 18, 43].

Объективное исследование включает осмотр кожных покровов, перкуторное и пальпаторное исследование органов дыхания, пищеварения, сердечно-сосудистой и выделительной систем (то есть проводится полноценный физикальный осмотр больного для констатации патологии печени и выявления или исключения возможной патологии со стороны других органов и систем) [17, 18]. Особое внимание – на общее состояние, уровень сознания, лихорадку, изменения кожных покровов и слизистых (сыпь, расчесы, желтуха), размеры печени и селезенки (спленомегалия не характерна для ЛПП), болезненность при пальпации живота, асцит, отеки, геморрагии, симптомы хронических заболеваний печени (телеангиоэктазии, ксантелазмы и др.) и т.п. В ряде случаев определяется псевдохирургическая симптоматика (боли в животе, лихорадка, желтуха, увеличенный желчный пузырь) [17, 18]. К ЛП, способным вызвать острую псевдохирургическую симптоматику, относятся цитостатики, антидепрессанты, антиаритмические препараты [18].

Лабораторная диагностика. Пациенту с подозрением на ЛПП, помимо рутинных лабораторных исследований (клинического анализа крови, мочи, комплекса биохимических показателей крови и коагулограммы), рекомендуется назначение стандартных серологических исследований и исследований на РНК и ДНК вирусных гепатитов – острые вирусные гепатиты (А, В и С) и аутоиммунный гепатит [1, 3, 29]. Также рекомендуется обследование на острую инфекцию, вызванную цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) либо вирусом герпеса простого (ВПГ), при исключении распространенных вирусных гепатитов (А, В, С) либо при наличии клинических признаков, характерных для указанных заболеваний, например атипичного лимфоцитоза, лимфаденопатии [1, 3, 29].

Инструментальная диагностика включает визуализирующие методы исследования органов брюшной полости [3], особенно у лиц с подозрением на лекарственный холестаз (УЗИ, либо КТ, либо МРТ органов брюшной полости) с целью исключения патологии билиарного тракта и инфильтративных процессов [1, 3, 29]. Проведение эндоскопической ретроградной холангиографии рекомендуется ограничить случаями, когда рутинные визуализирующие исследования не позволяют исключить наличие конкрементов в общем желчном протоке, ПСХ либо панкреатобилиарные злокачественные процессы [1, 3, 29].

Неинвазивные методы оценки фиброза (лабораторные расчетные методики, эластография) могут быть использованы при хронических ЛПП. Однако их данные следует использовать как ориентировочные, поскольку эти методы не валидизированы для применения при ЛПП 17].

Выполнение *биопсии печени* рекомендуется [18]:

- в тех случаях, когда 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 ЛС [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];
- когда предполагается продолжение приема подозреваемого ЛС либо его повторное назначение печени спустя 180 дней после отмены ЛС – для исключения хронического заболевания печени, не связанного приемом ЛС, и (или) диагностики хронического течения ЛПП [1, 3].

Несмотря на вышеизложенный спектр исследований, однозначных тестов, позволяющих подтвердить лекарственный генез поражения печени, не существует [17, 18]. Поэтому крайне важна оценка причинно-следственных связей между ЛС и фактом повреждения печени.

Для широкой клинической практики в настоящее время рекомендуется шкала RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method, RUCAM), которая была разработана под эгидой CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences; 1989). Последние обновления RUCAM опубликованы в 2016 году [44]. RUCAM состоит из двух частей, по которым раздельно оцениваются гепатоцеллюлярные и холестатические (а также смешанные) критерии ЛПП. Оценка по шкале RUCAM включает следующие компоненты: временной интервал между началом заболевания и началом применения ЛС; течение заболевания после отмены препарата; наличие специфических факторов риска; применение других потенциально гепатотоксических ЛС; исключение других причин заболевания печени; известная потенциальная гепатотоксичность предполагаемого препарата; реакция на повторное применение предполагаемого препарата. Каждый признак оценивается в баллах, которые затем суммируются. Сумма баллов позволяет оценить причинно-следственную связь между приемом ЛС и ЛПП как маловероятную (1–2 балла), возможную (3–5 баллов), вероятную (6–8 баллов), весьма высоковероятную (9 и более баллов). Количество баллов ≤ 0 означает исключение возможности ЛПП при приеме данного ЛП [1, 3, 29]. При этом, если в поражении печени подозреваются несколько препаратов, шкалу RUCAM необходимо применять к каждому препарату отдельно. Если это невозможно (например, при назначении комбинации противотуберкулезных средств все препараты могут быть причастны к развитию ЛПП), следует прибегать к мнению специалистов и ранжировать вероятность различных ЛС как причины ЛПП на основании фенотипа поражения и сопоставления с имеющимися литературными данными [17]. Шкала RUCAM рекомендуется для применения в клинической практике Международной рабочей группой экспертов по ЛПП (2011), а также экспертами РГА [17], НОГР, РНМОТ [18].

Дифференциальный диагноз

В настоящее время ЛПП – диагноз исключения, он требует проведения исследований, направленных на дифференциацию с другими заболеваниями [17, 18, 20]. Спектр дифференциальной диагностики включает острый вирусный гепатит, аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона, синдром Бада-Киари, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, желчекаменную болезнь, онкологические заболевания [17, 18, 20].

Согласно рекомендации American College of Gastroenterology 2014 года [20] алгоритм действий дифференциальной диагностики при подозрении на ЛПП в случае гепатоцеллюлярного типа поражения (R ≥ 5) или смешанного типа (R = 2–5) включает проведение следующих исследований первой линии: серологические исследования для исключения острых вирусных гепатитов (антиНА-IgM, антиHCV, HCV-РНК, HBsAg, антиHDV, HBV-ДНК, антиHEV–IgM, антиHEV–IgG, HEV-РНК), аутоиммунного гепатита (общий белок и белковые фракции, Ig G, антинуклеарный фактор, анти-SMA, антиLKM-1, антиSLA), определение нуклеиновых кислот вирусов (цитомегаловирус; вирус Эпштейна – Барр; вирус простого герпеса, вирус varicella-zoster (ветряной оспы и опоясывающего лишая); визуализирующие исследования (например, ультрасонография брюшной полости, МР- и КТ-томография), а также исследования второй линии в зависимости от конкретных случаев – церулоплазмин, суточная экскреция меди, консультация офтальмолога, невролога для исключения болезни Вильсона, серологические исследования менее распространенных вирусов, биопсия печени и др. При определении холестатического типа повреждения (R ≤ 2) исследования первой линии включают визуализирующие методы (ультрасонография брюшной полости – исключение желчекаменной болезни, онкологических заболеваний); исследования второй линии – холангиографию (эндоскопическую или магнитно-резонансную – исключение первичного склерозирующего холангита, онкологических процессов, желчекаменной болезни); серологические исследования для исключения первичного билиарного цирроза (холангита) (определение антинуклеарного фактора, антимитохондриальных антител), биопсию печени.

Ведение пациентов с ЛПП

Первым и главным шагом в лечении ЛПП является прекращение приема препарата, вызвавшего поражение печени, или, если это по какой-то причине невозможно, снижение его дозы [17, 18].

Согласно рекомендациям FDA (2009) [45], показаниями к обязательной отмене ЛС считаются:

1. повышение активности АЛТ или АСТ более 8 ВГН;
2. повышение активности АЛТ или АСТ выше 5 ВГН более 2 недель;
3. повышение активности АЛТ или АСТ выше 3 ВГН и содержание общего билирубина более 2 ВГН или МНО более 1,5;
4. повышение активности АЛТ или АСТ более 3 ВГН в сочетании с появлением слабости, тошноты, рвоты, болей или болезненности при пальпации в правом верхнем квадранте живота, лихорадки, сыпи и (или) эозинофилии (более 5%) [45, 46].

Несмотря на то что эти рекомендации разработаны для клинических исследований ЛС, эксперты РГА [17], НОГР, РНМОТ [18] подчеркивают целесообразность их использоваться и в рутинной клинической практике.

Ведение больных с ЛПП легкой и умеренной степенью тяжести возможно в амбулаторных условиях. Госпитализация показана пациентам с тяжелым ЛПП с развитием печеночно-клеточной недостаточности, выраженной клинической симптоматикой (рвота, обезвоживание, кровотечения, признаки печеночной энцефалопатии) [18, 47], с неблагоприятным прогнозом (закон Хая, см. ниже). Обо всех случаях тяжелого ЛПП необходимо сообщать в центр трансплантации печени, поскольку своевременное оперативное лечение спасает около 40% пациентов с ЛПП [20, 48, 49].

Выбор гепатопротективной терапии должен основываться на степени тяжести ЛПП, его фенотипе и особенностях фармакокинетики и фармакодинамики ЛС-индуктора [17, 18]. Возможно использование различных гепатопротективных препаратов с учетом типа ЛПП [17].

Согласно клиническим рекомендациям 2019 года [17] для лечении ЛПП показано использование ряда ЛС: N-ацетил-L-цистеин, L-карнитин, холестирамин, глюкокортикостероиды (ГКС), ремаксол, адеметионин (S-аденозил-L-метионин, SAMe), бициклол, урсодезоксихолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды. В клинических рекомендациях 2020 года [18], помимо перечисленных выше ЛП, рекомендуются L-орнитина L-аспартат, таурин, гидролизаты плаценты человека.

При выявлении ЛПП врач должен в дальнейшем выдать на руки пациенту медицинскую документацию, в которой указаны побочная реакция на подозреваемый или причинный препарат и ее причина. Пациенту рекомендуется в будущем иметь при себе заключение, в котором указан препарат, вызвавший эпизод ЛПП, и предъявлять его при обращении за медицинской помощью, избегать самостоятельного приема указанного препарата (а также других препаратов данной фармакологической группы) [17].

Пациенты с ЛПП должны 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, поэтому в такой клинической ситуации требуются более долгосрочное наблюдения. Пациенты с ЛПП, имитирующим аутоиммунный гепатит, также должны наблюдаться пролонгированно для исключения рецидива истинного аутоиммунного гепатита [17].

Прогноз

Как правило, пациенты с ЛПП имеют благоприятный прогноз. Обращаясь к данным проспективных исследований, следует уточнить, что летальность и (или) потребность в трансплантации печени составляют 3,7–11,0% зарегистрированных случаев ЛПП [80], хронизация процесса – 7,0–14,0% [20, 80]. При долговременном наблюдении 712 пациентов, перенесших ЛПП, через 10 лет у 1,8% из них был диагностирован цирроз печени [81]. Смерть от острой печеночной недостаточности, как правило, наступает в течение 6 месяцев от исходного воздействия ЛС [20].

Следует отметить, что пациенты с холестатическим типом ЛПП имеют лучший прогноз по сравнению с гепатоцеллюлярным типом [67], однако в то же время при холестатическом типе ЛПП чаще отмечается переход в хроническую форму [34].

Как факторы риска тяжелых ЛПП с развитием острой печеночной недостаточности рассматривают женский пол, гепатоцеллюлярный тип повреждения, высокий уровень билирубина и высокое соотношение АСТ/АЛТ [42].

Для выявления риска развития серьезных, потенциально летальных случаев ЛПП служит закон Хая (Hy's Law) [82] – эмпирическая закономерность, согласно которой у пациента есть высокий риск летального ЛПП (в 10% случаев, а в старших возрастных группах – до 50%), если ЛП вызывает печеночно-клеточную, а не холестатическую желтуху. Закон Хая состоит из трех частей: a) трех- или более кратное превышении ВГН АЛТ или АСТ; b) более чем в два раза превышен верхний предел нормы общего билирубина сыворотки без застоя желчи (определяется как менее чем двукратное превышение ВГН ЩФ); c) 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. Специфичность закона Хая – 92%, чувствительность – 68% [6, 32, 83, 84].

Также описаны гистологические признаки, которые свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе ЛПП: массивный некроз, микровезикулярный стеатоз, фиброз, холангиолярный холестаз и портальная венопатия. В свою очередь, выявление гранулем и эозинофильных инфильтратов в ткани печени ассоциировано с благоприятным исходом [85].

Профилактика

Для профилактики развития ЛПП рекомендуются следующие мероприятия [17, 18]:

1. рекомендуется назначать препараты в соответствии с показаниями при строгом учете межлекарственных взаимодействий. Необходимо соблюдать дозы,

кратность и длительность приема, пути введения лекарственного препарата, использовать персонализированный подход к лекарственной терапии в рутинной клинической практике, избегать полипрагмазии [1, 3];

2. для пациентов с хроническими заболеваниями печени или множественными факторами рисками поражения печени рекомендуется тщательно подходить к выбору ЛП, учитывая его гепатотоксичность [http://livertox.nlm.nih.gov], принимать во внимание амнестические данные о наличии у пациента НЛР. При назначении ЛС с высоким риском гепатотоксичности возможно превентивное назначение препаратов гепатопротективной направленности;
3. следует предупреждать пациентов о необходимости сообщать лечащему врачу о приеме фитопрепаратов и (или) диетических добавок, также следует предоставить пациентам информацию о том, что пищевые добавки не проходят столь тщательные проверки на безопасность и эффективность как ЛС – рецептурные и безрецептурные [1, 3];
4. мониторировать биохимические показатели, отражающие функцию печени,– исходно, перед назначением ЛС и в дальнейшем с определенной периодичностью в ходе динамического наблюдения с целью ранней диагностики ЛПП и коррекции фармакотерапии. Идентифицировать на всех этапах лечения пациентов с высоким риском ЛПП для решения вопроса о снижении дозировки ЛС и его отмены или замены на другое ЛС с меньшим риском развития гепатотоксических НЛР, если это возможно [1, 3];
5. необходимо повышать информированность врачей разных специальностей и пациентов о ЛПП, о потенциальной гепатотоксичности ЛС, в том числе растительных препаратов, БАДов, лекарственных растений и т.п. [1, 3];
6. рекомендуется использование врачами и пациентами ресурсов интерактивных веб-сайтов [1, 3] http://livertox.nlm.nih.gov [17], https://www.drugbank.ca/interax/multi_search [17], https://www.hep-druginteractions.org/checker [17] и мобильного приложения HEPiChart [17].

В ряде случаев рекомедовано профилактическое назначение различных гепатопротекторов, особенно у пациентов с факторами риска развития ЛПП. Так, например, ремаксол рекомендован для профилактического приема в онкологической практике (при применении доцетаксела, эрлотиниба, гемцитабина, иматиниба, иринотекана, паклитаксела, сорафениба, топотекана, винорелбина) [17].

Новые гепатопротекторы и их возможности в лечении и профилактике ЛПП

В последние годы (2019) в России был зарегистрирован гепатопротектор Гептронг® (ООО «Ксеалмед», Россия). Гептронг способствует стабилизации и уменьшению проницаемости мембран гепатоцитов, оказывает антиоксидантное действие и тем самым уменьшает активность в сыворотке крови маркеров повреждения гепатоцитов (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ) [86]. Препарат также усиливает антитоксическую функцию печени, улучшает ее белок-синтезирующую и липидобразовательную функции. Гептронг® уменьшает воспалительные изменения в печени, что ведет к снижению активности деструктивного процесса, уменьшает интенсивность и ускоряет исчезновение клинических проявлений поражения печени, в том числе холестатического синдрома, а также цитолитического, мезенхимально-воспалительного, диспепсического и астеновегетативного синдромов [86, 87].

Разрешение синдрома холестаза выражается в существенном ускорении обратного развития желтухи, нормализации уровня билирубина, активности ЩФ, а также ликвидации картины внутрипеченочного холестаза [87]. Противовоспалительный эффект препарата Гептронг® при острых вирусных гепатитах клинически выражается в более быстром купировании диспепсических явлений и нормализации активности печеночных трансаминаз [87]. Достижение клинико-биохимической ремиссии при лечении диффузных заболеваний печени происходит в течение 3 недель лечения [87].

Патофизиологические механизмы действия Гептронга® при хронических и острых заболеваниях печени многообразны и включают [87]:

- снижение уровня аберрантных антигенов главного комплекса гистосовместимости (HLA), экспрессию антигенов HLA-1 на мембранах гепатоцитов и HLA-2 на холангиоцитах. Это сопровождается подавлением агрессии Т-лимфоцитов по отношению к клеткам печени, уменьшением продукции аутоантител и, как следствие, купированием иммунопатологических реакций в печени [87];
- подавление активности 5-липоксигеназы, что приводит к снижению образования лейкотриена В4, который отвечает за привлечение и миграцию лейкоцитов в область воспаления и индуцирует высвобождение секреторных гранул нейтрофилов, что связано с образованием реактивных форм кислорода [87];
- подавляющее действие на систему мононуклеарных фагоцитов (СМФ) за счет подавления образования провоспалительных интерлейкинов -1,-6, а также на рецепторы интерлейкина-2 [87];
- восстановление аэробного гликолиза за счет активации NAD-зависимых ферментных дегидрогеназ цикла Кребса (никотинамид), ресинтеза АТФ (аденозинтрифосфат) и ГТФ (GTP гуанозинтрифосфат), а также вторичных месссенджеров цАМФ и цГМФ (инозин, рибофлавин) [87];
- усиление антитоксической функции печени вследствие способности пентозных сахаров проникать в клетку гепатоцита и включаться в процесс стимуляции репарации. Этот способ восстановления целостности ДНК клетки заключается в репарации пробелов, образующихся в дочерних цепях, не удаленных в ходе репликации димеров. Белковый комплекс может пе-

ребраться через повреждение и возобновить реакцию репликации без помощи затравки (короткого участка РНК) посредством «мостика» из пентозных сахаров, входящих в состав молекулярного комплекса препарата Гептронг® (рибоза, β-D-рибозы – β-D-дезоксирибоза используется при генетической транскрипции, также β-D-рибоза является компонентом АТФ) [87];

- подавление синтеза тромбоцит-активирующего фактора (PAF), который является сильным фосфолипидным медиатором воспаления [87].

ЛПП являются одним из зарегистрированных показаний к назначению препарата Гептронг® в составе комплексной терапии [86]. Кроме того, препарат имеет широкий спектр показаний [86, 87]: в составе комплексной терапии алкогольной болезни печени на любой стадии, неалкогольного стеатогепатита (в составе комплексной терапии); в составе комплексной терапии токсических поражений печени, циррозов печени в стадии компенсации и субкомпенсации (в составе комплексной терапии); а также в составе комплексной терапии токсикозов беременных.

При ЛПП препарат вводится внутримышечно согласно следующей рекомендованной схеме [86]: первые 6 дней по 6 мл внутримышечно, затем ежедневно по 3 мл внутримышечно. Длительность курса лечения определяется индивидуально в конкретной клинической ситуации в зависимости от состояния пациента и данных лабораторных методов исследования.

Препарат, как правило, хорошо переносится, его введение не вызывает болевых ощущений в месте инъекции [86].

Актуальность проблемы ЛПП значительно возросла в последние годы в связи с появлением большого количества новых ЛС, в том числе противоопухолевых препаратов, БАДов, фитопрепаратов и т.д. Согласно сообщениям о НЛР, количество случаев ЛПП продолжает неуклонно возрастать. В европейских и российских рекомендациях по ЛПП суммированы современные подходы к диагностике, дифференциальной диагностике, профилактике и лечению ЛПП. В них, в частности, подчеркивается необходимость назначения гепатопротекторов. Препарат Гептронг®, появившийся на российском фармацевтическом рынке в последние годы, имеет зарегистрированное показание к назначению в составе комплексной терапии при лечении больных с ЛПП.

Список литературы

1. *CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. Yue-cheng Yu, Yi-min Mao et al. Hepatol Int. 2017; 11: 221–241. https://doi.org/10.1007/s12072–017–9793–2.*
2. *Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (часть 1) // Трансплантология. 2011; 1: 13–21 [Galimova S.F. Medicinal lesions of the liver (part 1). Transplantology. 2011, No 1, pp. 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. *Leone A., Nie A., Brandon Parker J. et al. Oxidative stress/reactive metabolite gene expression signature in rat liver detects idiosyncratic hepatotoxicants. Toxicol Appl Pharmacol. 2014; 275 (3): 189–97.*
5. *Zimmerman H.J. Drug-induced liver disease. Clin Liver Dis. 2000; 4 (1): 73–96.*
6. *Lo Re V. 3rd, Haynes K., Forde K.A. et al. Risk of acute liver failure inpatients with drug-induced liver injury: evaluation of Hy's Law and a new prognostic model. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; 13 (13): 2360–8.*
7. *Bunchorntavakul C., Reddy K.R. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. Aliment Pharmacol Ther. 2013; 37 (1): 3–17.*
8. *Ostapowicz G., Fontana R.J., Schiodt F.V. et al. Re- sults of a prospectivestudy of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. Ann Intern Med. 2002; 137 (12): 947–54.*
9. *Bjornsson E.S. Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. Semin Liver Dis. 2014; 34 (2): 115–122.*
10. *Björnsson E.S., Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe-drug induced liver disease. Hepatology. 2005; 42 (2): 481–489.*
11. *Полунина Т.Е., Маев И.В. Лекарственный гепатит. Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2008; 1: 3–10. [Polunina T.E., Maev I.V. Medicinal hepatitis. Consilium medicum. Gastroenterology. 2008; 1: 3–10.]*
12. *Буеверов А.О. Лекарственные поражения печени. РМЖ. 2012; 3: 107. [Bueverov A.O. Drug-induced liver damage. RMZ. 2012; 3: 107.]*
13. *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.*
14. *Yimin M. HepaTox: The professional networking plaform for promoting clinical and translational research of drug-induced liver injury in China. Chin Hepatol 2014; (8): 575–576 (article in Chinese).*
15. *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; https://doi.org/10.1038/ajg.2014.131.*
16. *European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. J Hepatol. 2019; 70 (6): 1222–61. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014.*
17. *Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Э.А/ и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019; 29 (1): 101–31. [Ivashkin VT, Baranovsky AYu, Raikhelson KL, Palgova LK, Maevskaya MV, Kondrashina EA, et al. Drug-induced liver injuries (clinical guidelines for physicians). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019; 29 (1): 101–31.] https://doi.org/10.22416/1382–4376–2019–29–1–101–131*
18. *Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., Алексеенко С.А., Арямкина О.Л., Бакулин И.Г. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 174 (2): 29–54. [Lazebnik LB, Golovanova EV, Hlynova OV, Alekseenko SA, Aryamkina OL, Bakulin IG, et al. Medicinal liver damage in adults. Experimental & Clinical Gastroenterology. 2020; 174 (2): 29–54 (In Russ.).] https://doi.org/10.31146/1682–8658-ecg-174–2–29–54].*
19. *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; 89 (6): 806–815.*
20. *Chalasani N.P., Hayashi P.H., Bonkovsky H.L. et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. Am J Gastroenterol. 2014; 109 (7): 950–66.*
21. *Reporting adverse drug reactions definitions of terms and criteria for their use. Geneva: CIOMS. 1999; 146 p.*
22. *Maddrey W.C., Boitnott J.K. Drug-induced chronic liver disease. Gastroenterology. 1977; 72 (6): 1348–53.*
23. *Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J. et al. Review. Case definition andphenotype standardization in drug-induced liver injury. Clin Pharmacol Ther. 2011; 89 (6): 806–15.*
24. *Матвеев А.В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени. Симферополь: ИТ «АРИАЛ»; 2013. с. 382. [Matveev A.V. Hepatoprotectors. Analysis of international studies on drugs of the group of drugs for the liver. Simferopol. IT "ARIAL"; 2013, 382 P.]*
25. *Burt A.D., Portmann B.C., Ferrell L.D. MacSween's Pathology of the Liver, Sixth Edition. 2012; P. 645–760.*
26. *Ortega-Alonso A., Stephens C., Lucena M.I., Andrade R.J. Case characterization, clinical features and risk factors in drug-induced liver injury. Int Mol Sci. 2016; 17 (5): 714.*
27. *Переверзев А.П., Остроумова О.Д. Лекарственно-ассоциированная жировая болезнь печени. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020; 8 (2): 66–76. [Pereverzev A.P., Ostroumova O.D. Drug-Induced Fatty Liver Disease. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2020; 8 (2): 66–76.] https://doi.org/10.30895/2312–7821–2020–8–2–66–76.*
28. *Tisdale JE, Miller DA. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists. 2018; 1399 pp.*
29. *Ивашкин. В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). М: 2019. 57 с. [Ivashkin. V.T., Baranovsky A. Yu., Reichelson K.L. et al. Drug-induced liver damage (clinical recommendations for doctors). Moscow, 2019, 57 P.]*
30. *Heubi J.E., Partin J.C., Partin J.S., Schubert W.K. Reye's syndrome: Current concepts. Hepatology. 1987; 7 (1): 155–64.*
31. *Байкова И.Е., Никитин И.Г. Лекарственное поражение печени. РМЖ. 2009; 1: 4–10. [Baykova I.E., Nikitin I.G. Drug-induced liver injuries. RMJ. 2009; 1: 4–10.]*
32. *Andrade R.J., Lucena M.I., Fernandez M.C. et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish Registry over a 10-year period. Gastroenterology. 2005; 129 (2): 512–21.*
33. *Reuben A., Koch D.G., Lee W.M.; Group ALFS. Drug-induced acute liver failure: Results of a U.S. multicenter, prospective study. Hepatology. 2010; 52 (6): 2065–76.*
34. *Fontana R.J., Hayashi P.H., Gu J. et al.; on behalf of the DILIN Network. Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset. Gastroenterology. 2014; 147 (1): 96–108.*
35. *Andrade R.J., Lopez-Ortega S., Lopez-Vega M.C. et al. Idiosyncratic drug hepatotoxicity: a 2008 update. Expert Rev Clin Pharmacol. 2008; 1 (2): 261–76.*

36. *Delemos A. S., Foureau D. M., Jacobs C. et al. Drug-induced liver injury with autoimmune features. Semin Liver Dis. 2014; 34 (2): 194–204.*
37. *Andrade R. J., Robles M., Ulzurrun E., Lucena M. I. Drug-induced liverinjury: insights from genetic studies. Pharmacogenomics. 2009; 10 (9): 1467–87.*
38. *Chen M., Borlak J., Tong W. High lipophilicity and high daily dose oforal medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury. Hepatology. 2013; 58 (1): 388–96.*
39. *Wilke R. A., Lin D. W., Roden D. M. et al. Identifying genetic risk factors forserious adverse drug reactions: current progress and challenges. Nat Rev Drug Discov. 2007; 6 (11): 904–16.*
40. *Li J., Qiu X., Guo W. et al. Prospective analysis of tiopronin in prevention of sorafenib and antiviral therapy inducing liver toxicity in advanced hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. Med Oncol. 2015; 32 (10): 238.*
41. *Morgan R. E., Trauner M., van Staden C. J. et al. Interference with bile salt export pump function is a susceptibility factor for human liver injury in drug development. Toxicol Sci. 2010; 118 (2): 485–500.*
42. *Robles-Diaz M., Lucena M. I., Kaplowitz N. et al.; Spanish DILI Registry; SLatinDILI Network; Safer and Faster Evidence-based Translation Consortium. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. Gastroenterology. 2014; 147 (1): 109–18.*
43. *Сычев Д. А., Остроумова О. Д., Переверзев А. П., Кочетков А. И., Остроумова Т. М., Клепикова М. В., Аляутдинова И. А., Голобородова И. В. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. Фармаконадзор. Фарматека. 2020; 27 (6): 113–126. [Sychev D. A., Ostroumova O. D., Pereverzev A. P., Kochetkov A. I., Ostroumova T. M., Klepikova M. V., Alyautdinova I. A., Goloborodova I. V. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, correction and prevention. Pharmacovigilance. Farmateca 2020; 27 (6): 113–126.] https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.113–126.*
44. *Danan G., Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. Int J Mol Sci. 2016; 17 (1): 14.*
45. *https://www.fda.gov/downloads/guidances/UCM174090.pdf.*
46. *Krenzelok E. P. The FDA Acetaminophen Advisory Committee Meeting – what is the future of acetaminophen in the United States: the perspective of a committee member. Clin Toxicol (Phila). 2009; 47 (8): 784–9.*
47. *Zhu S. S., Dong Y., Gan Y. et al. Efficacy and safety of ademetionine for treatment of drug-induced liver disease in children. Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi. 2010; 24 (2): 136–8.*
48. *Russo M. W., Galanko J. A., Shrestha R. et al. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. Liver Transpl. 2004; 10 (8): 1018–23.*
49. *Saliba F., Camus C., Durand F. et al. Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2013; 159 (8): 522–31.*
50. *Stine J. G., Lewis J. H. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2016; 10 (4): 517–36.*
51. *Borraz Y., Fernandez M. C., Garcia-Munos B. et al. Would it be desirable to modify the cut-off point for definition of chronicity in drug-induced liver injury (DILI)? Hepatology. 2010; 52: 457A.*
52. *Russell S. Carnitine as an antidote for acute valproate toxicity in children. Curr Opin Pediatr. 2007; 19 (2): 206–10.*
53. *https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2819.htm.*
54. *EASL Clinical Practice Guidelines: autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2015; 63 (4): 971–1004.*
55. *Давыдов М. И. (ред.) Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии (RSASC). 2 изд., перераб. и доп. М.: АБВ-пресс, 2018. 224 с. [Davydov M. I. (ed.) Protocols of clinical recommendations of maintenance therapy in oncology. The Society of Supportive care in Oncology (RASSC). 2nd ed., revised and enlarged. Moscow: ABC-press, 2018. 224 p.]*
56. *Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности индуцированной противоопухолевой химиотерапией. М., 2014. [Clinical recommendations for the correction of hepatotoxicity induced by antitumor chemotherapy. Moscow, 2014.]*
57. *Perlamutrov Y., Bakulev A., Korsunskaya I. et al. Ademetionine in treatment of drug-induced liver injury: an observational study in Russian patients, receiving immunosuppressive therapy for psoriasis. Int J Pharmac Sc Res. 2014; 5 (12): 1000–7.*
58. *Neri S., Signorelli S. S., Ierna D. et al. Role of Ademe- tionine (S-Adenosylmethionine) in Cyclosporin-Induced Cholestasis. Clin Drug Invest. 2002; 22 (3): 191–5.*
59. *Santini D. S-adenosylmethionine (AdoMet) supple- mentation for treatment of chemotherapy-induced liver injury / D. Santini, B. Vincenzi, C. Massacesi [et al.] // Anticancer Res. 2003. Vol. 23, N6D. P. 5173–5179.*
60. *Li M., Liu G.-T. Inhibition of Fas/FasL mRNA expression and TNF-a release in concanavalin A-induced liver injury in mice by bicyclol. World Journal of Gastroenterology. 2004; 10 (12): 1775–9. https://doi.org/10.3748/wjg.v10i12.177.*
61. *Liu G.-T., Li Y., Wei H.-L. et al. Toxicity of novel antihepatitis drug bicyclol: A preclinical study. World Journal of Gastroenterology. 2005; 11 (5): 665–71. https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i5.665.*
62. *Wu N., Wang L., Han Z., Guo Y., Zhu C., Gao Y. et al. A Multicenter and Randomized Controlled Trial of Bicyclol in the Treatment of Statin-Induced Liver Injury. Med Sci Monit. 2017; 23: 5760–6. https://doi.org/10.12659/MSM.904090.*
63. *Beuers U, Boberg KM., Chapman RW et al. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol, 2009, 51 (2): 237–267.*
64. *Nathwani RA, Kaplowitz N. Drug hepatotoxicity. Clin Liver Dis, 2006, 10: 207–217.*
65. *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. [Lazebnik L. B., Zvenigorodskaya L. A., Morozov I. A., Shepeleva S. D. Clinical and morphological changes in the liver with atherogenic dyslipidemia and with statins. Therapeutic Archive. 2003; 8: 51–55.]*
66. *Звенигородская Л. А., Лазебник Л. Б., Черкашова Е. А., Ефремов Л. И. Статиновый гепатит. Трудный пациент. 2009; 4–5: 44–49. [Zvenigorodskaya L. A., Lazebnik L. B., Cherkashova E. A., Efremov L. I. Statin hepatitis. Difficult patient. 2009; 4–5: 44–49.]*
67. *Mohankumar N., Ranjan P., Kumari A. Drug-induced liver injury: diagnosing (and treating) it early. J Fam Pract. 2015; 64 (10): 634–44.*
68. *Devarbhavy H. An Update on Drug-induced Liver Injury. J Clin Exp Hepatol. 2012; 2 (3): 247–59.*
69. *Liu X, Li X. An Observation of Essentiale's Efects on the Liver Protection during the Medical Treatment of Tuberculosis. Journal of Clinical Pulmonary Medicine. 2002; 7 (1): 18–9.*
70. *Матвеев А. В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени. Симферополь: ИТ «АРИАЛ». 2013. с. 382. [Matveev A. V. Hepatoprotectors. Analysis of international studies on drugs of the group of drugs for the liver. Simferopol. IT "ARIAL". 2013, 382 P.]*
71. *Gurevich V, Bondarenko B, Gundermann KJ. Polyunsaturated phospholipids increase the hypolipidemic efect of lovastatin. Eur J Int Med. 1997; (8): 13–8.*
72. *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. [Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Alekseenko S. A., Bueverov A. O. et al. Russian Consensus "Hyperammonemia in Adults". Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019; 172 (12): 4–23.] https://doi.org/10.31146/1682–8658-ecg-172–12–4–23.*
73. *Горецкая М. В., Шейбак В. М. Гепатопротекторные свойства таурина при интоксикации парацетамолом // Известия Национальной академии наук Белоруссии. 2013; 3: 96–101. [Goretskaya M. V., Sheybak V. M. Hepatoprotective properties of taurine with paracetamol intoxication. News of the National Academy of Sciences of Belarus. 2013; 3: 96–101].*
74. *Королева М. В. Возможности патогенетической терапии лекарственного поражения печени при туберкулезе. Журнал инфектологии 2014; 6 (3). [Koroleva M. V. Possibilities of pathogenetic therapy of drug damage to the liver with tuberculosis. Journal of Infectology. 2014; 6 (3).]*
75. *Ших Е. В., Сизова О. С., Махова А. А. Возможности применения гепатопротекторов в комбинированной терапии онихомикозов // РМЖ 2014; № 6: 1–6. [Shikh E. V., Sizova O. S., Makhova A. A. Possibilities of using hepatoprotectors in combination therapy of onychomycosis. RMZ. 2014; (6): 1–6.]*
76. *Пальцев А. И. и др. «Гепатозащитная роль гидролизата плаценты лаеннека в лечении больных с вирусно-паразитарными заболеваниями печени» Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, выпуск 135, 2016; (11): 94–99. [Paltsev A. I., Yeremenko A. A., Torgashov M. N. Hepatoprotective role of placenta hydrolisat – laennec in the treatment of patients with viral and parasitic liver diseases. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2016; (11): 94–99.]*
77. *Рекомендации НОГР по применению гидролизата человеческой плаценты при заболеваниях печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Выпуск 136, 2016; (12): 75–77. [Minushkin O. N., Maksimov V. A., Paltsev A. I., Saifutdinov R. G., Chernyshev A. L., Gromova R. A., Gusakova E. V., Radchenko V. G., Lazebnik L. B. Recommendations for the use of human placenta hydrolysate in liver diseases. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2016; (12): 75–77.]*
78. *Минушкин О. Н., Масловский Л. В., Зверков И. В. и др. «Лаеннек» в лечении некоторых заболеваний печени. // Эффективная фармакотерапия. 2008; 1: 30–34. [Minushkin O. N., Maslovsky L. V., Zverkov I. V. et al. Laennec in the treatment of certain liver diseases. Effective pharmacotherapy. 2008; 1: 30–34.]*
79. *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; 1 (1): 44–51. [Gromova O. A., Torshin I. Yu., Minushkin O. N. et al. On the effectiveness and molecular mechanisms of action of the drug Laennec in the treatment of pathological liver conditions associated with iron deposition in the liver. The Medical Journal of Life. 2015; 1 (1): 44–51.]*
80. *Fontana R. J. Pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspectives. Gastroenterology. 2014; 146 (4): 914–28.*
81. *Björnsson E. S., Davidsdottir L. The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice. J Hepatol. 2009; 50 (3): 511–7.*
82. *Zimmerman H. J. Drug-induced liver disease. In: Hepato-toxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. N.Y.: Appleton-Century-Crofts, 1978. P. 351–3.*
83. *Björnsson E. S., Hoofnagle J. H. Categorization of drugs implicated in causing liver injury: critical assessment based upon published case reports. Hepatology. 2016; 63 (2): 590–603.*
84. *Temple R. Hy's law: Predicting Serious Hepatotoxicity. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2006; 15 (4): 241–3.*
85. *Kleiner D. E., Chalasani N. P., Lee W. M. et al.; DILIN. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. Hepatology. 2014; 59 (2): 661–70.*
86. *https://www.vidal.ru/drugs/geptrong_24139. Дата обращения: 10.07.2020.*
87. *https://www.geptrong.com/geptrong. Дата обращения: 10.07.2020.*

Для цитирования. Остроумова О. Д., Борисова Е. В., Пиксина Г. Ф., Павлеева Е. Е. Лекарственные поражения печени в практике врача первичного звена (обзор клинических рекомендаций). Медицинский алфавит. 2020;(21):58–68. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-21-58-68.

For citation: Ostroumova O. D., Borisova E. V., Piksina G. F., Pavleeva E. E. Drug-induced liver injuries in practice of primary care physician (review of clinical recommendations). Medical alphabet. 2020; (21): 58–68. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-21-58-68.

Гептронг®

В ОТЛИЧИЕ ОТ ВРЕМЕНИ, ФИБРОЗ ОБРАТИМ

ЭФФЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ДИФФУЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

Гептронг® применяется в терапии:

- АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ
- НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА
- В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ
- В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ В СТАДИИ КОМПЕНСАЦИИ И СУБКОМПЕНСАЦИИ
- В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТОКСИЧЕСКИХ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ
- ТОКСИКОЗОВ БЕРЕМЕННЫХ

www.geptrong.com

КСЕАЛМЕД

Раствор для внутримышечного введения Ампулы 3 мл №10
Регистрационный номер: ЛСР-002808/10-020410. ООО «КсеалМед», Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Моховая, д. 27-29, литера А, офис 37. Тел/Факс: + 7 (812) 578 09 80

РЕЦЕПТУРНЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ