



Добавляет
ценность диагнозу



ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ

NAGA P. CHALASANI, MD, FACP¹, PAUL H. HAYASHI, MD², HERBERT L. BONKOVSKY, MD, FACP³, VICTOR J. NAVARRO, MD⁴, WILLIAM M. LEE, MD, FACP⁵, ROBERT J. FONTANA, MD⁶, от лица Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology

¹Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, USA

²University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina, USA

³CarolinasHealthCare System, Charlotte, North Carolina, USA

⁴Einstein Health Care Network, Philadelphia, Pennsylvania, USA

⁵University of Texas at Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA

⁶University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ АМЕРИКАНСКОЙ КОЛЛЕГИИ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИДИОСИНКРАЗИЧЕСКОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

ACG CLINICAL GUIDELINE: THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF IDIOSYNCRATIC DRUG-INDUCED LIVER INJURY

Идиосинкразическое медикаментозное поражение печени (МПП) представляет собой редкую медикаментозную нежелательную реакцию, которая может приводить к развитию желтухи, печеночной недостаточности либо даже к смерти. Наиболее частой причиной развития МПП в Америке является применение таких препаратов, как антибактериальные лекарственные средства, фитопрепараты и диетические добавки. МПП является диагнозом исключения, поэтому для своевременной его постановки крайне важен тщательный сбор анамнеза и обследование на предмет выявления других причин. В данных клинических рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов авторы представляют основанный на доказательных данных подход к диагностике и лечению МПП, при этом особое внимание уделяется МПП вследствие применения фитопрепаратов и лекарственных добавок, а также МПП на фоне сопутствующих заболеваний печени.

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.

Таблица 1 — Система разработки, оценки и изучения степени обоснованности клинических рекомендаций [1]

Сила рекомендации	Критерии
Сильная	Факторы, влияющие на силу рекомендации, включают качество доказательных данных, предполагаемые значимые для пациента исходы и экономические затраты
Условная	Вариабельность ценностей и предпочтений пациента либо большая степень неопределенности. Рекомендация имеет меньшую определенность, связана с более высокими экономическими затратами либо затратами других ресурсов
Качество доказательных данных	Критерии
Высокое	Маловероятно, что результаты будущих исследований изменят достоверность оценки клинического эффекта
Среднее	Результаты будущих исследований могут изменить достоверность оценки клинического эффекта
Низкое	Результаты будущих исследований с высокой долей вероятности повлияют на достоверность оценки клинического эффекта
Очень низкое	Оценка влияния характеризуется высокой степенью неопределенности

Table 1 — Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) [1]

Strength of recommendation	Criteria
Strong	Factors influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost
Conditional	Variability in preferences and values, or more uncertainty. Recommendation is made with less certainty, higher cost or resource consumption
Quality of evidence	Criteria
High	Further research is unlikely to change confidence in the estimate of the clinical effect
Moderate	Further research may change confidence in the estimate of the clinical effect
Low	Further research is very likely to impact confidence on the estimate of clinical effect
Very low	The estimate of the effect is very uncertain

Таблица 2 — Терминология и определение понятий

Термин либо понятие	Определение
1	2
Характерное для лекарственного средства МПП	Гепатотоксичность может обнаруживаться у всех лиц, но в различной степени. Реакция обычно стереотипна и дозозависима (например, при приеме ацетаминофена)
Идиосинкразическое МПП	Гепатотоксичность может проявляться лишь у отдельных восприимчивых лиц. Реакция имеет менее выраженную зависимость от дозировки и в большей степени различается по длительности латентного периода, манифестации и течению
Хроническое МПП	Отсутствие возврата уровня ферментов печени либо билирубина к исходным цифрам до развития МПП и/или сохранение других признаков и симптомов продолжающегося заболевания печени (например, асцит, энцефалопатия, портальная гипертензия, коагулопатия) спустя 6 месяцев после развития МПП
Латентный период	Время от начала приема лекарственного средства (либо ФДД) до развития МПП
Период вымывания, разрешение либо проба с отменой препарата	Время от развития МПП до возврата уровня ферментов и/или билирубина к исходным цифрам до развития МПП
Проба с повторным назначением препарата	Повторное назначение лекарственного средства либо ФДД пациенту, у которого уже развивалось МПП в ответ на данное средство
Закон Хая	Наблюдение H. Zimmerman, что риск смертности при МПП составляет 1 : 10 при сочетании следующих трех критериев: 1. Уровень АлАТ либо АсАТ в сыворотке крови > 3 ВГН. 2. Уровень общего билирубина в сыворотке крови повышен до > 2 ВГН при отсутствии данных в пользу исходного наличия холестаза (возросшего уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови). 3. Отсутствие других возможных причин сочетания повышенного уровня аминотрансфераз и билирубина, например вирусного гепатита А, В, С либо других установленных ранее или острых заболеваний печени

Окончание табл. 2

1	2
Правило Темпла	Несоответствие частоты повышения уровня АлАТ > 3 ВГН в группе активного лечения и контрольной группе в рандомизированном клиническом исследовании. Данное следствие используется для оценки гепатотоксического потенциала лекарственного средства в дорегистрационных клинических испытаниях
Значение R	АлАТ/ВГН ÷ ЩФ/ВГН. Применяется для определения типа гепатотоксического повреждения: гепатоцеллюлярный (R > 5), смешанный (R = 2–5) и холестатический (R < 2)
RUCAM	Диагностический алгоритм, в котором используется система оценки, учитывающая клинические данные, имеющиеся литературные данные по гепатотоксичности подозреваемого лекарственного средства и пробу с повторным назначением препарата

Примечания: здесь и далее: АлАТ – аланинаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; АсАТ – аспарагинаминотрансфераза; ФДД – фитопрепараты и/или диетические добавки; RUCAM – метод оценки достоверности причинно-следственной связи компании Roussel Uclaf; ВГН – верхняя граница нормы.

Table 2 – Terminology and definitions

Term or concept	Definition
Intrinsic DILI	Hepatotoxicity with potential to affect all individuals to varying degrees. Reaction typically stereotypic and dose dependent (e.g., acetaminophen)
Idiosyncratic DILI	Hepatotoxicity affecting only rare susceptible individuals. Reaction less dose dependent and more varied in latency, presentation, and course
Chronic DILI	Failure of return of liver enzymes or bilirubin to pre-DILI baseline, and/or other signs or symptoms of ongoing liver disease (e.g., ascites, encephalopathy, portal hypertension, coagulopathy) 6 months after DILI onset
Latency	Time from medication (or HDS) start to onset of DILI
Wash-out, resolution, or de-challenge	Time from DILI onset to return of enzymes and/or bilirubin to pre-DILI baseline levels
Rechallenge	Re-administration of medication or HDS to a patient who already had a DILI to the same agent
Hy's law	Observation made by late Hyman Zimmerman suggesting a 1 : 10 mortality risk of DILI if the following three criteria are met: 1. Serum ALT or AST > 3× ULN. 2. Serum total bilirubin elevated to > 2× ULN, without initial findings of cholestasis (elevated serum alkaline phosphatase). 3. No other reason can be found to explain the combination of increased aminotransferases and bilirubin, such as viral hepatitis A, B, C, or other preexisting or acute liver disease
Temple's corollary	An imbalance in the frequency of ALT > 3 ULN between active treatment and control arms in a randomized controlled trial. This is used to assess for hepatotoxic potential of a drug from premarketing clinical trials
R-value	ALT/ULN ÷ AP/ULN. Used to defined hepatotoxicity injury patterns: hepatocellular (R > 5), mixed (R = 2–5), and cholestatic (R < 2)
RUCAM	RUCAM. Diagnostic algorithm that uses a scoring system based on clinical data, pre-existing hepatotoxicity literature on the suspected agent and rechallenge

Notes: ALT – alanine aminotransferase; AP – alkaline phosphatase; AST – aspartate aminotransferase; HDS – herbal and dietary supplement; RUCAM – Roussel Uclaf Causality Assessment Method; ULN – upper limit of normal.

Таблица 3 – Факторы, которые могут вызывать предрасположенность к развитию идиосинкразического МПП

Факторы, связанные с организмом пациента	Факторы внешней среды	Факторы, связанные с применением препарата
1	2	3
Возраст	Курение	Суточная дозировка
Пол	Употребление алкоголя	Особенности обмена веществ
Беременность	Инфекционные и воспалительные заболевания	Классовые эффекты и перекрестная сенсибилизация

Окончание табл. 3

1	2	3
Истощение		Лекарственные взаимодействия и полипрагмазия
Ожирение		
Сахарный диабет		
Сопутствующие патологии, включая заболевания печени		
Показания к лечению		
МПП		

Table 3 – Variables that may predispose individuals to idiosyncratic DILI

Host factors	Environmental factors	Drug-related factors
Age	Smoking	Daily dose
Gender	Alcohol consumption	Metabolic profile
Pregnancy	Infection and inflammatory episodes	Class effect and cross-sensitization
Malnutrition		Drug interactions and polypharmacy
Obesity		
Diabetes mellitus		
Co-morbidities including underlying liver disease		
Indications for therapy		
DILI		

Таблица 4 – Рекомендованный минимальный перечень диагностических критериев при подозрении на МПП

Критерий	Комментарии
1	2
Пол	Особенно актуален при наличии других заболеваний (например, ПБЦ)
Возраст	Особенно актуален при сопутствующих состояниях (таких как ВГЕ)
Раса/этническая принадлежность	Особенно актуален при наличии других заболеваний (например, саркоидоза, желчнокаменной болезни на фоне серповидноклеточной анемии, восточного склерозирующего холангита)
<i>Показания к применению лекарственного средства либо ФДД</i>	
Сопутствующие заболевания	На развитие МПП могут оказывать влияние такие состояния, как сепсис, сердечная недостаточность, эпизоды артериальной гипотензии, недавно перенесенная общая анестезия, парентеральное питание и онкологические заболевания
Проведение пробы с повторным назначением препарата	Указать длительность пробы с повторным назначением препарата, если таковая проводилась
Наличие реакций на другие лекарственные средства в анамнезе	Может существовать определенная перекрестная сенсibilизация (например, с противосудорожными препаратами)
Наличие другой патологии печени в анамнезе	Хронический вирусный гепатит, НЖБП, гемохроматоз, алкогольная болезнь печени, ПСХ, ПБЦ, рак печени
Употребление алкоголя в анамнезе	Сравнение анамнеза и данных на момент осмотра; оценка суточного употребления алкоголя в граммах; определение частоты употребления алкоголя: эпизодическое, запойное либо регулярное (ежедневное либо еженедельное)
Продолжительность применения лекарственного средства либо ФДД («латентного периода»)	Даты назначения и отмены либо суммарное количество дней, недель либо месяцев приема

Окончание табл. 4

1	2
Признаки и симптомы	Наличие либо отсутствие, время развития, вид (утомляемость, слабость, боль в животе, тошнота, темный цвет мочи, иктеричность кожных покровов, желтуха, зуд кожных покровов, повышение температуры тела, кожные высыпания)
Физикальные данные	Повышение температуры тела, кожные высыпания, увеличение размеров печени, чувствительность печени, признаки хронической болезни печени
Прием лекарственных средств и ФДД	Полный перечень препаратов либо ФДД; при этом особое внимание следует уделить средствам, прием которых был начат в течение последних 6 месяцев
Результаты лабораторных обследований	Дата первого выявления патологических результатов биохимического исследования состояния печени; данные биохимического исследования печени и уровень эозинофилов при первичном обследовании
Серологическое обследование на вирусные гепатиты	IgM к ВГА, HBsAg, IgM к НВс, антитела к ВГС, РНК ВГС
Серологическое обследование на аутоиммунный гепатит	АЯА, антитела к гладкой мускулатуре, уровень IgG
Визуализирующие исследования	УЗИ ± доплеровское исследование, КТ либо МРТ ± МРХПГ
Гистологические исследования при их доступности	Указать время проведения биопсии по отношению к повышению уровня ферментов печени и развитию заболевания
Данные о периоде вымывания (проба с отменой препарата)	Результаты биохимического исследования состояния печени при последующем наблюдении
Клинический исход	Разрешение процесса, проведение трансплантации печени, смерть, а также дата каждого из исходов

Примечания: АЯА — антиядерные антитела; КТ — компьютерная томография; ВГА — вирусный гепатит А; НВсAg — ядерный антиген гепатита В; НВsAg — поверхностный антиген гепатита В; ВГС — вирусный гепатит С; ВГЕ — вирусный гепатит Е; НЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ПБЦ — первичный билиарный цирроз; ПСХ — первичный склерозирующий холангит; Ig — иммуноглобулин; МРТ — магнитно-резонансная томография; МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография; УЗИ — ультразвуковое исследование. Адаптировано из публикации V.K. Agarwal et al. [4].

Table 4 — Recommended minimal elements of a diagnostic evaluation in the work-up of suspected DILI

Element	Comments
1	2
Gender	Particularly pertinent for competing disorders (e.g., PBC)
Age	Particularly pertinent for competing disorders (e.g., HEV)
Race/ethnicity	Particularly pertinent for competing disorders (e.g., sarcoidosis, sickle cell-related biliary stone disease, oriental sclerosing cholangitis)
<i>Indication for use of drug or HDS</i>	
Concomitant diseases	Particularly pertinent disorders may include sepsis, heart failure, hypotension episodes, recent general anesthesia, parenteral nutrition, and cancer
Presence of rechallenge	Give timing of rechallenge if done
History of other drug reactions	Certain cross-reactivities may exist (e.g., anti-epileptics)
History of other liver disorders	Chronic viral hepatitis, NAFLD, hemochromatosis, alcoholic liver disease, PSC, PBC, liver cancer
History of alcohol use	Past vs. present; estimated grams per day; sporadic vs. binge drinking vs. regular (daily or weekly)
Exposure time («latency»)	Start and stop dates or total number of days, weeks, or months taken
Symptoms and signs	Presence or absence, time of onset, type (fatigue, weakness, abdominal pain, nausea, dark urine, icterus, jaundice, pruritus, fever, rash)
Physical findings	Fever, rash, hepatomegaly, hepatic tenderness, signs of chronic liver disease

The end of the table 4

1	2
Medications and HDS products	Complete list of medications or HDS products with particular attention to those started in the previous 6 months
Laboratory results	Day of first abnormal liver biochemistry; liver biochemistries, eosinophil counts at presentation
Viral hepatitis serologies	Anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HCV, HCV RNA
Auto-immune hepatitis serologies	ANA, anti-smooth muscle antibody, IgG level
Imaging	US ± Doppler, CT, or MRI ± MRCP
Histology, if available	Timing of biopsy in relation to enzyme elevation and onset
Washout (de-challenge) data	Follow-up liver biochemistries
Clinical outcome	Resolution, transplant, death, and timing of each

Notes: ANA – anti-nuclear antibody; CT – computerized tomography; HAV – hepatitis A virus; HBcAg – hepatitis B core antigen; HBsAg – hepatitis B surface antigen; HCV – hepatitis C virus; HEV – hepatitis E virus; NAFLD – nonalcoholic fatty liver disease; PBC – primary biliary cirrhosis; PSC – primary sclerosing cholangitis; Ig – immunoglobulin; MRI – magnetic resonance imaging; MRCP – magnetic resonance cholangiopancreatography; US – ultrasound. Modified from V.K. Agarwal et al. [4].

Таблица 5 – Наиболее типичные либо хорошо изученные вещества, вызывающие МПП, и связанные с ними типы повреждения печени

Антибиотики	Латентный период ^a	Характерный тип повреждения/отличительные особенности
1	2	3
Амоксициллин/клавуланат	Короткий либо средней продолжительности	Холестатический, однако возможен и гепатоцеллюлярный; развитие МПП часто выявляется после отмены препарата
Изониазид	Средней продолжительности либо длительный	Острое гепатоцеллюлярное повреждение по типу острого вирусного гепатита
Триметоприм/сульфаметоксазол	Короткий либо средней продолжительности	Холестатический, однако возможен и гепатоцеллюлярный; часто имеет иммуноаллергические черты (например, повышение температуры тела, сыпь, эозинофилия)
Фторхинолоны	Короткий	Различный: гепатоцеллюлярный, холестатический либо смешанный в относительно равных пропорциях
Макролиды		Гепатоцеллюлярный, однако возможен и холестатический
Нитрофурантоин		
Острая форма (встречается редко)	Короткий	Гепатоцеллюлярный
Хроническая форма	Средней продолжительности либо длительный (от месяцев до лет)	Обычно гепатоцеллюлярный; часто имеет сходство с идиопатическим аутоиммунным гепатитом
Миноциклин	Средней продолжительности либо длительный	Гепатоцеллюлярный и часто имеет сходство с аутоиммунным гепатитом
Противоэпилептические лекарственные средства		
Фенитоин	Короткий либо средней продолжительности	Гепатоцеллюлярный, смешанный либо холестатический, часто имеет иммуноаллергические черты (например, повышение температуры тела, сыпь, эозинофилия) (синдром гиперчувствительности к противоэпилептическим лекарственным средствам)
Карбамазепин	Средней продолжительности	Гепатоцеллюлярный, смешанный либо холестатический, часто имеет иммуноаллергические черты (синдром гиперчувствительности к противоэпилептическим лекарственным средствам)
Ламотриджин		Гепатоцеллюлярный, часто имеет иммуноаллергические черты (синдром гиперчувствительности к противоэпилептическим лекарственным средствам)

Окончание табл. 5

1	2	3
Вальпроат		
Гипераммониемия	Средней продолжительности либо длительный	Повышение уровня аммиака в сыворотке крови, энцефалопатия
Гепатоцеллюлярное воздействие		Гепатоцеллюлярный
Рейе-подобный синдром	Средней продолжительности	Гепатоцеллюлярный, ацидоз; микровезикулярный стеатоз при проведении биопсии
Обезболивающие		
Нестероидные противовоспалительные средства	Средней продолжительности либо длительный	Гепатоцеллюлярное повреждение
Иммуномодуляторы		
Интерферон β	Средней продолжительности либо длительный	Гепатоцеллюлярный
Интерферон α	Средней продолжительности	Гепатоцеллюлярный, сходный с аутоиммунным гепатитом
Ингибиторы ФНО	Средней продолжительности либо длительный	Гепатоцеллюлярный. Может иметь черты аутоиммунного гепатита
Азатиоприн		Холестатический либо гепатоцеллюлярный, однако может проявляться портальной гипертензией (веноокклюзионная болезнь печени, узловая регенеративная гиперплазия)
Фитопрепараты и диетические добавки		
Экстракт зеленого чая (катехин)	Короткий либо средней продолжительности	Гепатоцеллюлярный
Анаболические стероиды	Средней продолжительности либо длительный	Холестатический; часто являются компонентом повышающих силу и выносливость препаратов, принимающихся для улучшения спортивных результатов
Пирролизидиновые алкалоиды		Синдром синусоидальной обструкции/веноокклюзионная болезнь печени; содержатся в некоторых чаях
Флавококсиб	Короткий либо средней продолжительности	Смешанный гепатоцеллюлярный и холестатический
Различные препараты		
Метотрексат (для перорального приема)	Длительный	Жировой гепатоз, фиброз
Аллопуринол	Короткий либо средней продолжительности	Гепатоцеллюлярный либо смешанный. Часто имеет иммуноаллергические черты. При проведении биопсии нередко выявляются гранулемы
Амиодарон (для перорального приема)	Средней продолжительности либо длительный	Гепатоцеллюлярный, смешанный либо холестатический. При биопсии обнаруживают макровезикулярный стеатоз и стеатогепатит
Андрогенсодержащие стероиды		Холестатический. Может проявляться печеночной пурпурой, узловой регенеративной гиперплазией либо гепатоцеллюлярной карциномой
Ингаляционные анестетики	Короткий	Гепатоцеллюлярный. Может иметь иммуноаллергические черты \pm характеризоваться повышением температуры тела
Сульфасалазин	Короткий либо средней продолжительности	Смешанный, гепатоцеллюлярный либо холестатический. Часто имеет иммуноаллергические черты
Ингибиторы протонной помпы	Короткий	Гепатоцеллюлярный; развивается крайне редко

Примечания: ^a — короткий (3–30 дней); средней продолжительности (30–90 дней); длительный (> 90 дней); ФНО — фактор некроза опухоли.

Table 5 – Most common or well-described DILI agents and the patterns of their liver injury

Antibiotics	Latency^a	Typical pattern of injury/identifying features
Amoxicillin/ clavulanate	Short to moderate	Cholestatic injury, but can be hepatocellular; DILI onset is frequently detected after drug cessation
Isoniazid	Moderate to long	Acute hepatocellular injury similar to acute viral hepatitis
Trimethoprim/ sulfamethoxazole	Short to moderate	Cholestatic injury, but can be hepatocellular; often with immunoallergic features (e.g., fever, rash, eosinophilia)
Fluoroquinolones	Short	Variable: hepatocellular, cholestatic, or mixed in relatively similar proportions
Macrolides		Hepatocellular, but can be cholestatic
Nitrofurantoin		
Acute form (rare)	Short	Hepatocellular
Chronic form	Moderate to long (months-years)	Typically hepatocellular; often resembles idiopathic autoimmune hepatitis
Minocycline	Moderate to long	Hepatocellular and often resembles autoimmune hepatitis
Anti-epileptics		
Phenytoin	Short to moderate	Hepatocellular, mixed, or cholestatic often with immune-allergic features (e.g., fever, rash, eosinophilia) (anti-convulsant hypersensitivity syndrome)
Carbamazepine	Moderate	Hepatocellular, mixed, or cholestatic often with immune-allergic features (anti-convulsant hypersensitivity syndrome)
Lamotrigine		Hepatocellular often with immune-allergic features (anti-convulsant hypersensitivity syndrome)
Valproate		
Hyperammonemia	Moderate to long	Elevated blood ammonia, encephalopathy
Hepatocellular		Hepatocellular
Reye-like syndrome	Moderate	Hepatocellular, acidosis; microvesicular steatosis on biopsy
Analgesics		
Non-steroidal anti-inflammatory agents	Moderate to long	Hepatocellular injury
Immune modulators		
Interferon-β	Moderate to long	Hepatocellular
Interferon-α	Moderate	Hepatocellular, autoimmune hepatitis-like
Anti-TNF agents	Moderate to long	Hepatocellular. Can have autoimmune hepatitis features
Azathioprine		Cholestatic or hepatocellular, but can present with portal hypertension (veno-occlusive disease, nodular regenerative hyperplasia)
Herbals and dietary supplements		
Green tea extract (catechin)	Short to moderate	Hepatocellular
Anabolic steroids	Moderate to long	Cholestatic; likely contained as adulterants in performance-enhancing products
Pyrrrolizidine alkaloids		Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease; contained in some teas
Flavocoxib	Short to moderate	Mixed hepatocellular and cholestatic
Miscellaneous		
Methotrexate (oral)	Long	Fatty liver, fibrosis
Allopurinol	Short to moderate	Hepatocellular or mixed. Often with immune-allergic features. Granulomas often present on biopsy
Amiodarone (oral)	Moderate to long	Hepatocellular, mixed, or cholestatic. Macrovesicular steatosis and steatohepatitis on biopsy
Androgen-containing steroids		Cholestatic. Can present with peliosis hepatis, nodular regenerative hyperplasia, or hepatocellular carcinoma
Inhaled anesthetics	Short	Hepatocellular. May have immune-allergic features ± fever
Sulfasalazine	Short to moderate	Mixed, hepatocellular, or cholestatic. Often with immunoallergic features
Proton pump inhibitors	Short	Hepatocellular; very rare

Notes: ^a – short (3–30 days); moderate (30–90 days); long (> 90 days); TNF – tumor necrosis factor.

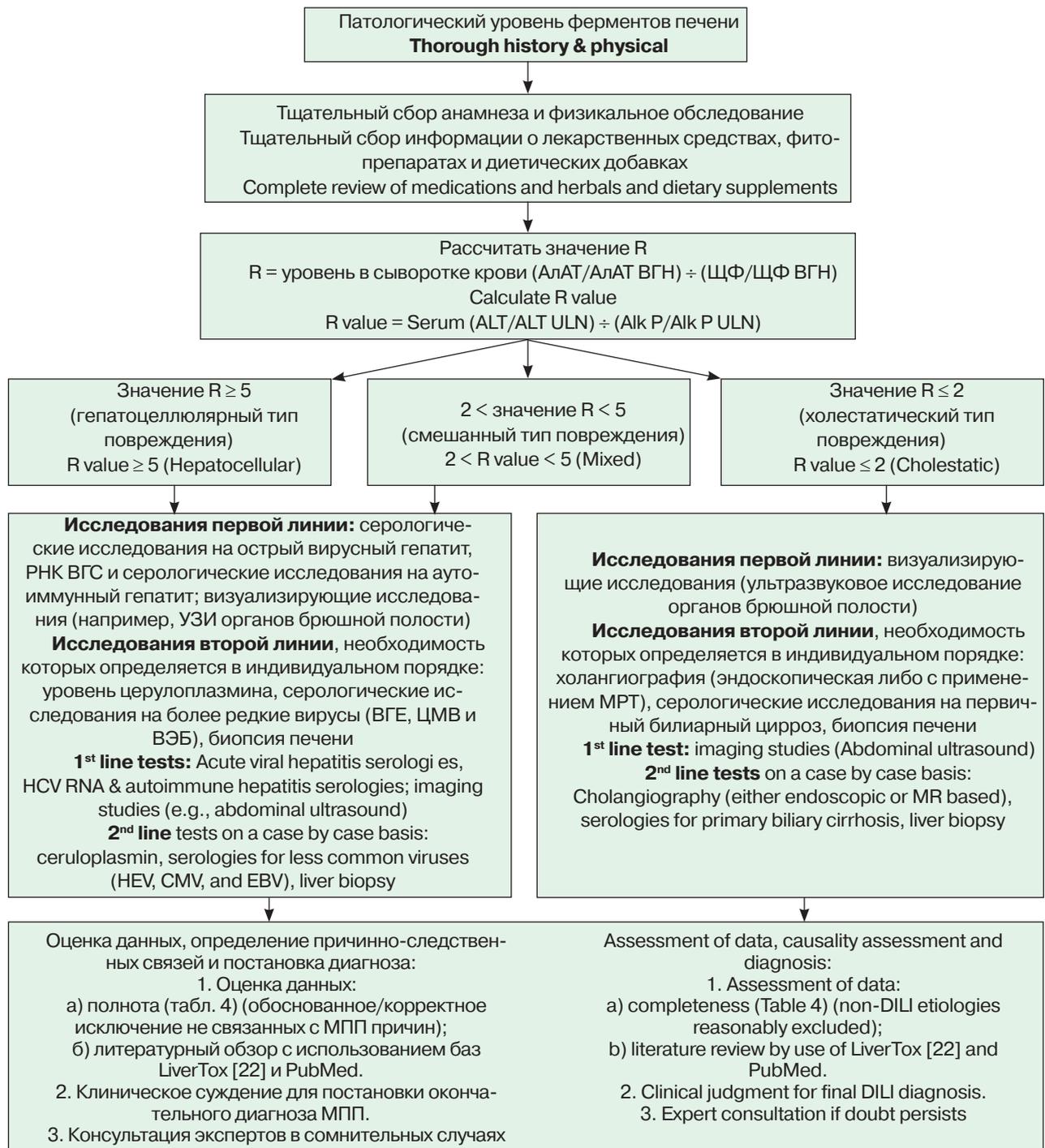


Figure 1 — An algorithm to evaluate suspected idiosyncratic drug-induced liver injury. The R-value cutoff numbers of 2 and 5 serve only as a guideline. Which tests and their order must be based on the overall clinical picture including risk factors for competing diagnosis (e.g., recent travel to hepatitis E virus endemic area), associated symptoms (e.g., abdominal pain, fever), and timing of laboratory tests (i.e., the R-value may change as the DILI evolves)

Notes: CMV — cytomegalovirus; EBV — Epstein-Barr virus; HSV — herpes simplex virus.

Рисунок 1 — Алгоритм обследования пациента при подозрении на идиосинкразическое медикаментозное поражение печени. Пороговые значения R, равные 2 и 5, могут служить лишь в качестве рекомендации. Выбор необходимых обследований и порядок их проведения должен основываться на общей клинической картине, включая факторы риска других состояний (например, недавнее пребывание в эндемичных для вируса гепатита E регионах), связанные с заболеванием симптомы (боль в животе, повышение температуры тела) и время проведения лабораторных обследований (значение R может изменяться при прогрессировании МПП)

Примечания: ЦМВ — цитомегаловирус; ВЭБ — вирус Эпштейна — Барр; ВПГ — вирус простого герпеса.

Таблица 6 — Метод оценки достоверности причинно-следственной связи RUCAM

Критерии	RUCAM					
	Гепатоцеллюлярный			Холестатический либо смешанный		
Тип ферментативного нарушения	Первоначальная длительность применения препарата, дней	Последующая длительность применения препарата, дней	Пациенты	Первоначальная длительность применения препарата, дней	Последующая длительность применения препарата, дней	Пациенты
Промежуток времени						
От начала приема препарата	5–90	1–15	2	5–90	1–90	2
	< 5, > 90	> 15	1	< 5, > 90	> 90	1
После отмены препарата	≤ 15	≤ 15	1	≤ 30	≤ 30	1
Течение заболевания	Различие между максимальным уровнем АлАТ и ВГН			Различие между максимальным уровнем ЩФ (либо билирубина) и ВГН		
После отмены препарата	Снижение ≥ 50 % за 8 дней		3	Снижение ≥ 50 % за 180 дней		2
	Уменьшение ≥ 50 % за 30 дней		2	Уменьшение < 50 % за 180 дней		1
	Снижение ≥ 50 % за > 30 дней		0	Без изменений, либо повышение уровня, либо отсутствие информации		0
	Уменьшение < 50 % за > 30 дней		-2			
Факторы риска	Употребление алкоголя: да		1	Употребление алкоголя либо беременность: да		1
	Употребление алкоголя: нет		0	Употребление алкоголя либо беременность: нет		0
Возраст (годы)	≥ 50		1	≥ 50		1
	< 50		0	< 50		0
Применение других лекарственных средств	Отсутствует либо нет информации		0	Отсутствует либо нет информации		0
	Препарат, прием которого совпадает с развитием поражения, что позволяет предположить наличие причинно-следственной связи		-1	Препарат, прием которого совпадает с развитием поражения, что позволяет предположить наличие причинно-следственной связи		-1
	Установленный гепатотоксин, попадание которого в организм совпадает с развитием поражения, что позволяет предположить наличие причинно-следственной связи		-2	Установленный гепатотоксин, попадание которого в организм совпадает с развитием поражения, что позволяет предположить наличие причинно-следственной связи		-2
	Препарат, в отношении действия которого имеются другие доказательные данные (например, положительная проба с повторным назначением препарата)		-3	Препарат, в отношении действия которого имеются другие доказательные данные (например, положительная проба с повторным назначением препарата)		-3
Другие причины						
	Все причины из групп I ^a и II ^b исключены		2	Все причины из групп I ^a и II ^b исключены		2
	Все причины из I группы исключены		1	Все причины из I группы исключены		1
	4–5 причин из группы I исключены		0	4–5 причин из группы I исключены		0
	< 4 причин из I группы исключены		-2	< 4 причин из I группы исключены		-2
	Немедикаментозная этиология очень вероятна		-3	Немедикаментозная этиология очень вероятна		-3
Ранее полученные данные						
Проба с повторным назначением препарата	Информация о реакции содержится в инструкции препарата		2	Информация о реакции содержится в инструкции препарата		2
	Информация о реакции опубликована, однако не содержится в инструкции препарата		1	Информация о реакции опубликована, однако не содержится в инструкции препарата		1
	Реакция не установлена		0	Реакция не установлена		0
	Положительная		3	Положительная		3
	Промежуточная		1	Промежуточная		1
	Отрицательная		-2	Отрицательная		-2
	Не проводилась либо неинформативна		0	Не проводилась либо неинформативна		0

Примечания: ^a — группа I: ВГА, ВГВ, ВГС (острый), билиарная обструкция, алкоголизм, недавно перенесенная гипотензия («шоковая печень»); ^b — группа II: ЦМВ, ВЭБ, герпесвирусная инфекция.

Table 6 – RUCAM causality assessment method

Criteria	RUCAM					
Enzyme pattern	Hepatocellular			Cholestatic or mixed		
Exposure	Initial exposure, days	Subsequent exposure, days	Patients	Initial exposure, days	Subsequent exposure, days	Patients
Timing from						
Drug start	5–90	1–15	2	5–90	1–90	2
	< 5, > 90	> 15	1	< 5, > 90	> 90	1
Drug stop	< 15	< 15	1	< 30	< 30	1
Course	Difference between peak ALT and ULN value			Difference between peak AP (or bili) and ULN		
After drug stop	Decrease > 50 % in 8 days		3	Decrease > 50 % in 180 days		2
	Decrease > 50 % in 30 days		2	Decrease < 50 % in 180 days		1
	Decrease > 50 % in > 30 days		0	Persistence or increase or no info		0
	Decrease < 50 % in > 30 days		-2			
Risk factor	Ethanol: yes		1	Ethanol or pregnancy: yes		1
	Ethanol: no		0	Ethanol or pregnancy: no		0
Age (years)	> 50		1	> 50		1
	< 50		0	< 50		0
Other drugs	None or no info		0	None or no info		0
	Drug with suggestive timing		-1	Drug with suggestive timing		-1
	Known hepatotoxin w/suggestive timing		-2	Known hepatotoxin w/suggestive timing		-2
	Drug with other evidence for a role (e.g., + rechallenge)		-3	Drug with other evidence for a role (e.g., + rechallenge)		-3
Competing causes						
	All Group I ^a and II ^b ruled out		2	All Group I ^a and II ^b ruled out		2
	All of Group I ruled out		1	All of Group I ruled out		1
	4–5 of Group I ruled out		0	4–5 of Group I ruled out		0
	1 < 4 of Group I ruled out		-2	< 4 of Group I ruled out		-2
	Non-drug cause highly probable		-3	Non-drug cause highly probable		-3
Previous information						
	Reaction in product label		2	Reaction in product label		2
	Reaction published; no label		1	Reaction published; no label		1
	Reaction unknown		0	Reaction unknown		0
Rechallenge	Positive		3	Positive		3
	Compatible		1	Compatible		1
	Negative		-2	Negative		-2
	Not done or not interpretable		0	Not done or not interpretable		0

Notes:^a – Group I: HAV, HBV, HCV (acute), biliary obstruction, alcoholism, recent hypotension (shock liver);
^b – Group II: CMV, EBV, herpes virus infection.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ И СИЛА РЕКОМЕНДАЦИЙ

1. У лиц с подозрением на гепатоцеллюлярное либо смешанное МПП:

а) следует исключить острые вирусные гепатиты (А, В и С) и аутоиммунный гепатит при помощи стандартных серологических исследований и исследования на РНК ВГС (сильная рекомендация, очень низкое качество доказательных данных);

б) обследование на IgM к ВГЕ не может быть рекомендовано в связи с неоднозначностью и отсутствием унификации технических параметров существующих в настоящее время коммерческих тестов. Тем не менее следует рассмотреть возможность обследования в случае повышенной клинической настороженности (например, при недавних поездках в эндемичные регионы) (условная рекомендация, очень низкое качество доказательных данных);

в) необходимо обследование на острую инфекцию, вызванную ЦМВ, ВЭБ либо ВПГ, при исключении классического вирусного гепатита либо при наличии клинических признаков, характерных для указанных заболеваний, например атипичного лимфоцитоза, лимфаденопатии (сильная рекомендация, очень низкое качество доказательных данных);

г) в соответствующих клинических случаях следует рассмотреть возможность наличия болезни Вильсона — Коновалова и синдрома Бадда — Киари (сильная рекомендация, низкое качество доказательных данных)

2. У лиц с подозрением на холестатическое МПП:

а) во всех случаях следует проводить визуализирующие исследования (УЗИ либо КТ) органов брюшной полости с целью исключения патологии билиарного тракта и инфильтративных процессов (сильная рекомендация, низкое качество доказательных данных);

б) выполнение серологических исследований на первичный билиарный цирроз следует ограничить пациентами с отсутствием явных признаков патологии билиарного тракта по результатам визуализирующих исследований органов брюшной полости (сильная рекомендация, низкое качество доказательных данных);

в) проведение эндоскопической ретроградной холангиографии следует ограничить случаями, когда рутинные визуализирующие исследования не позволяют исключить наличие конкрементов в общем желчном протоке, первичный склерозирующий холангит либо панкреатобилиарные злокачественные процессы (сильная рекомендация, очень низкое качество доказательных данных)

3. Когда следует рассмотреть проведение биопсии печени?

а) выполнение биопсии печени следует рассмотреть в тех случаях, когда сопутствующей причиной остается аутоиммунный гепатит и предполагается проведение иммуносупрессивной терапии (сильная рекомендация, низкое качество доказательных данных);

б) биопсия печени может рассматриваться:

— при продолжающемся повышении уровня ферментов печени либо наличии признаков ухудшения функции печени, несмотря на отмену подозреваемого лекарственного средства (сильная рекомендация, очень низкое качество доказательных данных);

— если максимальный уровень АлАТ не снизился на более чем 50 % через 30–60 дней после развития патологии при гепатоцеллюлярном МПП либо если максимальный уровень ЩФ не уменьшился более чем на 50 % через 180 дней после развития патологии при холестатическом МПП, несмотря на отмену подозреваемого лекарственного препарата (условная рекомендация, очень низкое качество доказательных данных);

— в тех случаях МПП, когда предполагается продолжение приема подозреваемого лекарственного средства либо его повторное назначение (сильная рекомендация, очень низкое качество доказательных данных);

— при сохранении патологического уровня ферментов печени спустя 180 дней — для обследования на наличие хронической болезни печени и хронического МПП (условная рекомендация, очень низкое качество доказательных данных)

4. Крайне не рекомендуется повторно назначать препарат, вероятно вызвавший гепатотоксическое повреждение, особенно в тех случаях, когда первичное повреждение печени было связано со значительным повышением уровня аминотрансфераз (например, > 5 ВГН, закон Хая либо развитие желтухи). Исключением из данной рекомендации могут быть угрожающие жизни состояния при невозможности проведения альтернативного лечения (сильная рекомендация, низкое качество доказательных данных)

5. При подозрении на МПП, особенно при быстром повышении уровня ферментов печени либо наличии признаков нарушения функции печени, следует незамедлительно отменить подозреваемое(-ые) лекарственное(-ые) средство(-а) (сильная рекомендация, низкое качество доказательных данных)

6. Не существует утвержденного лечения идиосинкразического МПП с ОПН либо без таковой: тем не менее у взрослых пациентов на ранней стадии ОПН может рассматриваться применение N-АЦ, учитывая хороший профиль безопасности данного лекарственного средства и наличие некоторых данных о его эффективности у пациентов на ранних стадиях комы (условная рекомендация, низкое качество доказательных данных)

7. Не рекомендуется назначать N-АЦ детям с тяжелым МПП, приводящим к развитию ОПН (сильная рекомендация, низкое качество доказательных данных)

8. Следует поощрять пациентов сообщать своим лечащим врачам о приеме ФДД, также следует предоставлять пациентам информацию о том, что пищевые добавки не проходят столь тщательные проверки на безопасность и эффективность, как рецептурные лекарственные средства (сильная рекомендация, низкое качество доказательных данных)

9. Диагностический алгоритм при МПП можно использовать и при подозрении на связанную с ФДД гепатотоксичность. Это означает, что другие причины повреждения печени должны быть исключены посредством тщательного сбора анамнеза, соответствующего лабораторного обследования и визуализирующих исследований гепатобилиарной системы. При исключении других причин на фоне недавнего приема ФДД может быть достоверно установлен диагноз связанной с ФДД гепатотоксичности (сильная рекомендация, низкое качество доказательных данных)

10. Пациентам с подозрением на развитие связанной с ФДД гепатотоксичности следует отменить все ФДД, обладающие подобным действием, и в дальнейшем наблюдать за восстановлением у них функции печени (сильная рекомендация, низкое качество доказательных данных)

11. Постановка диагноза МПП у пациентов с ХБП требует высокой клинической настороженности и исключения других, более часто встречающихся причин острого поражения печени, включая обострение фоновой патологии печени (сильная рекомендация, низкое качество доказательных данных)

12. Назначение пациентам с ХБП лекарственных средств, обладающих гепатотоксическим действием, должно основываться на оценке риска и пользы рассматриваемого вида лечения в каждом конкретном случае (сильная рекомендация, низкое качество доказательных данных)

13. Данные в отношении специфического алгоритма контроля биохимических показателей печени при назначении лицам с установленной ХБП лекарственных средств, обладающих гепатотоксическим действием, отсутствуют. Часто инструкции по применению лекарственных средств содержат неполную либо не оказывающую помощи в данном вопросе информацию. Следует рекомендовать пациентам незамедлительно сообщать о развитии любых новых симптомов, таких как желтое окрашивание склер, ощущение боли/дискомфорта в животе, тошнота/рвота, зуд кожных покровов либо темный цвет мочи. Кроме того, целесообразно контролировать уровень биохимических показателей состояния печени в сыворотке крови с интервалом 4–6 недель, особенно в течение первых 6 месяцев лечения лекарственным средством, обладающим гепатотоксическим действием (условная рекомендация, очень низкое качество доказательных данных)

Примечание: ОПН — острая печеночная недостаточность; ХБП — хроническая болезнь печени; N-АЦ — N-ацетилцистеин.

SUMMARY AND STRENGTH OF RECOMMENDATIONS

1. In individuals with suspected hepatocellular or mixed DILI:

- a) acute viral hepatitis (A, B, and C) and auto-immune hepatitis should be excluded with standard serologies and HCV RNA testing (Strong recommendation, very low level evidence);
- b) anti-HEV IgM testing cannot be recommended because of unclear performance characteristics of the currently available commercial tests. However, it should be considered in the setting of heightened clinical suspicion (e.g., recent travel in an endemic area) (Conditional recommendation, very low level of evidence);
- c) testing for acute CMV, acute EBV, or acute HSV infection should be undertaken if classical viral hepatitis has been excluded or clinical features such as atypical lymphocytosis, lymphadenopathy suggest such causes (Strong recommendation, very low level of evidence);
- d) Wilson's disease and Budd-Chiari syndrome should be considered when clinically appropriate (Strong recommendation, low level of evidence)

2. In individuals with suspected cholestatic DILI:

- a) abdominal imaging (ultrasound or CT scan) should be performed in all instances to exclude biliary tract pathology and infiltrative processes (Strong recommendation, low level of evidence);
- b) serological testing for primary biliary cirrhosis should be limited to those with no evidence of obvious biliary tract pathology on abdominal imaging (Strong recommendation, low level of evidence);
- c) endoscopic retrograde cholangiography should be limited to instances where routine imaging is unable to exclude impacted common bile duct stones, primary sclerosing cholangitis, or pancreatobiliary malignancy (Strong recommendation, very low level of evidence)

3. When to consider a liver biopsy?

- a) a liver biopsy should be considered if autoimmune hepatitis remains a competing etiology and if immunosuppressive therapy is contemplated (Strong recommendation, low level of evidence);
- b) a liver biopsy may be considered:
 - if there is unrelenting rise in liver biochemistries or signs of worsening liver function despite stopping the suspected offending agent (Strong recommendation, very low level of evidence);
 - if peak ALT level has not fallen by > 50 % at 30–60 days after onset in cases of hepatocellular DILI, or if peak Alk P has not fallen by > 50 % at 180 days in cases of cholestatic DILI despite stopping the suspected offending agent (Conditional recommendation, very low level of evidence);
 - in cases of DILI where continued use or re-exposure to the implicated agent is expected (Strong recommendation, very low level of evidence);
 - if liver biochemistry abnormalities persist beyond 180 days to evaluate for the presence of chronic liver diseases and chronic DILI (Conditional recommendation, very low level of evidence)

<p>4. Re-exposure to a drug thought likely to have caused hepatotoxicity is strongly discouraged, especially if the initial liver injury was associated with significant aminotransferase elevation (e.g., > 5 ULN, Hy's law, or jaundice). An exception to this recommendation is in cases of life-threatening situations where there is no suitable alternative (Strong recommendation, low level of evidence)</p>
<p>5. In individuals with suspected DILI, especially when liver biochemistries are rising rapidly or there is evidence of liver dysfunction, suspected agent(s) should be promptly stopped (Strong recommendation, low level of evidence)</p>
<p>6. No definitive therapies are available either for idiosyncratic DILI with or without ALF; however, NAC may be considered in adults with early-stage ALF, given its good safety profile and some evidence for efficacy in early coma stage patients (Conditional recommendation, low level of evidence)</p>
<p>7. NAC is not recommended for children with severe DILI leading to ALF (Strong recommendation, low level of evidence)</p>
<p>8. Patients should be encouraged to report use of HDS to their health-care providers, and be reminded that supplements are not subjected to the same rigorous testing for safety and efficacy as are prescription medications (Strong recommendation, low level of evidence)</p>
<p>9. The same diagnostic approach for DILI is applicable to suspected HDS-hepatotoxicity. That is, other forms of liver injury must be excluded through a careful history, and appropriate laboratory testing and hepatobiliary imaging. Excluding other causes, the diagnosis of HDS-hepatotoxicity can be made with confidence in the setting of recent use of HDS (Strong recommendation, low level of evidence)</p>
<p>10. Patients with suspected HDS-hepatotoxicity should stop all HDS-hepatotoxicity and be monitored for resolution of their liver injury (Strong recommendation, low level of evidence)</p>
<p>11. The diagnosis of DILI in patients with CLD requires a high index of suspicion and exclusion of other more common causes of acute liver injury including a flare-up of the underlying liver disease (Strong recommendation, low level of evidence)</p>
<p>12. The use of potentially hepatotoxic drugs in CLD patients should be based upon the risk vs. benefit of the proposed therapy on a case-by-case basis (Strong recommendation, low level of evidence)</p>
<p>13. There are no data to recommend a specific liver biochemistry monitoring plan when a potential hepatotoxic agent is prescribed in individuals with known CLD. Often, information contained in the package inserts is incomplete or unhelpful. Patients should be advised to promptly report any new onset symptoms such as yellowing of their eyes, abdominal pain/discomfort, nausea/vomiting, itching, or dark urine. In addition, it is reasonable to monitor serum liver biochemistries at 4-6 weekly intervals, especially during the initial 6 months of treatment with a potentially hepatotoxic agent (Conditional recommendation, very low level of evidence)</p>

Notes: ALF – acute liver failure; CLD – chronic liver disease; NAC – N-acetylcysteine.

Список літератури знаходиться в редакції
 Печатається в скороченні
 Перевод с англ. Е. Куца
 Оригинал опубликован в «American Journal of Gastroenterology»
 (online publication, 17 June 2014) ■