

Под ред. Д.А. Сычева, О.Д. Остроумовой

ЛЕКАРСТВЕННО- ИНДУЦИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Том III



МЕДИЦИНСКОЕ
ПРОМЕТЕЙ

ЛЕКАРСТВЕННО- ИНДУЦИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Том III

Монография

Под общей редакцией
члена-корреспондента РАН, профессора **Д.А. Сычева**,
профессора **О.Д. Остроумовой**

Редактор раздела 4: **А.И. Кочетков**



МОСКВА
2022

УДК 615.065

ББК 52.81

Л 43

Авторский коллектив:

Акимова Е.С., Зиганшина Л.Е., Лоранская И.Д., Качан В.О., Клепикова М.В., Кочетков А.И., Куликова М.И., Остроумова О.Д., Остроумова Т.М., Переверзев А.П., Полякова О.А., Сычев Д.А., Филиппова А.В., Шахова Е.Ю., Ших Е.В., Ших Н.В., Эбзева Е.Ю.

Редакторы:

Сычев Дмитрий Алексеевич — член-корреспондент РАН, профессор РАН, профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;

Остроумова Ольга Дмитриевна — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет);

Кочетков Алексей Иванович — кандидат мед. наук, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Рецензенты:

Петров Владимир Иванович — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, главный внештатный специалист — клинический фармаколог Минздрава России, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолгГМУ;

Маев Игорь Вениаминович — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, проректор МГМСУ по учебной работе, член президиума Российской гастроэнтерологической ассоциации, член Комитета по методическим рекомендациям Всемирной организации гастроэнтерологов;

Стремоухов Анатолий Анатольевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Лекарственно-индуцированные заболевания. Том III: Монография / Под общ. ред. Д.А. Сычева, О.Д. Остроумовой; ред. раздела А.И. Кочетков. — М.: Прометей, 2022. — 566 с.

ISBN

Монография посвящена диагностике и лечению лекарственно-индуцированных заболеваний и состоит из 12 разделов. Четвертый раздел «Лекарственно-индуцированные заболевания в гастроэнтерологии», представленный в данном томе, содержит информацию о лекарственно-индуцированных поражениях желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и печени.

В каждой главе приводятся данные по эпидемиологии, патогенезу, диагностике, дифференциальной диагностике, лечению и профилактике соответствующего лекарственно-индуцированного заболевания или синдрома. Каждая глава иллюстрирована таблицей или таблицами, в которых суммированы лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием определенного лекарственно-индуцированного заболевания, частота и патофизиологические механизмы его развития на фоне приема отдельных лекарственных средств и уровни доказательности.

В других разделах монографии также подробно рассматриваются лекарственно-индуцированные заболевания в кардиологии, гематологии, пульмонологии, нефрологии, эндокринологии, неврологии, психиатрии, офтальмологии, оториноларингологии.

Для врачей всех специальностей, ординаторов, студентов медицинских вузов.

© Коллектив авторов, 2022

© Издательство «Прометей», 2022

ISBN

Если препарат лишен побочных эффектов,
следует задуматься, есть ли у него какие-либо
эффекты вообще!

*Борис Евгеньевич Вотчал,
академик АМН СССР*

ПОСВЯЩЕНИЕ

Эта книга посвящается великим отечественным ученым, блестящим клиницистам, замечательным педагогам и крупным общественным деятелям — академику АМН СССР, основоположнику отечественной клинической фармакологии

Борису Евгеньевичу Вотчалу и академику АМН СССР, выдающемуся терапевту, основоположнику военно-полевой терапии в нашей стране Миرونу Семеновичу Вовси.

Бориса Евгеньевича и Мирона Семеновича объединила одна эпоха, они вместе работали в Центральном институте усовершенствования врачей (ЦИУВ, ныне Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, РМАНПО), руководили кафедрами клинической фармакологии и 1-й кафедрой терапии. А в XXI веке в Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования кафедрам, которые возглавляли Борис Евгеньевич и Мирон Семенович, были присвоены их имена.

*Член-корр. РАН, профессор РАН, профессор, д.м.н.,
заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии
имени академика Б.Е. Вотчала,
ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Дмитрий Алексеевич Сычев*

*Профессор, д.м.н., заведующий кафедрой терапии и полиморбидной
патологии имени академика М.С. Вовси
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Ольга Дмитриевна Остроумова*

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие (обращение к читателям)	7
---	---

Раздел 4 ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Редакторы раздела: Д.А. Сычев, О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков

Список сокращений	10
Глава 18. Лекарственно-индуцированные тошнота и рвота	16
<i>О.А. Полякова, М.В. Клепикова</i>	
Глава 19. Лекарственно-индуцированная диарея	75
<i>О.Д. Остроумова, И.Д. Лоранская, М.В. Куликова, Л.Е. Зиганишина, Д.А. Сычев</i>	
Глава 20. Лекарственно-индуцированный запор	148
<i>О.Д. Остроумова, Е.Ю. Шахова, А.И. Кочетков, М.И. Куликова</i>	
Глава 21. Лекарственно-индуцированные поражения желудочно- кишечного тракта	175
<i>О.Д. Остроумова, А.П. Переверзев, А.И. Кочетков, Т.М. Остроумова, Е.Ю. Эбзеева, Д.А. Сычев</i>	
Глава 22. Лекарственно-индуцированная дисфагия	224
<i>А.П. Переверзев, О.Д. Остроумова, А.В. Филиппова</i>	
Глава 23. Лекарственно-индуцированный эзофагит	241
<i>О.Д. Остроумова, В.О. Качан</i>	
Глава 24. Лекарственно-индуцированный микроскопический колит	254
<i>М.И. Куликова, О.Д. Остроумова</i>	
Глава 25. Лекарственно-индуцированный острый панкреатит	270
<i>О.Д. Остроумова, А.В. Филиппова, В.О. Качан, Е.С. Акимова, А.И. Кочетков, Т.М. Остроумова</i>	
Глава 26. Лекарственно-индуцированные поражения печени	354
<i>О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, Е.В. Борисова, Е.С. Акимова, Т.М. Остроумова, А.В. Филиппова, Д.А. Сычев</i>	

Глава 27. Лекарственно-индуцированная жировая болезнь печени 402

*О.Д. Остроумова, А.П. Переверзев, А.И. Кочетков, М.В. Клепикова,
А.В. Филиппова*

**Глава 28. Лекарственно-индуцированное поражение печени,
протекающее с холестазами 431**

*О.Д. Остроумова, Д.А. Сычев, А.П. Переверзев, А.И. Кочетков,
Т.М. Остроумова, А.В. Филиппова, Е.Ю. Эбзеева, Н.В. Ших, Е.В. Ших*

Глава 29. Лекарственно-индуцированный аутоиммунный гепатит..... 547

О.Д. Остроумова, Д.А. Сычев, А.И. Кочетков, А.В. Филиппова

ПРЕДИСЛОВИЕ

(обращение к читателям)

Лекарственное средство, лекарственный препарат, медикамент, **лекарство** (*новолат. praeparatum medicinale, praeparatum pharmaceuticum, medicamentum*) — вещество или смесь веществ синтетического или природного происхождения в виде лекарственной формы (таблетки, капсулы, растворы, мази и т.п.), применяемые для профилактики, диагностики и лечения заболеваний.

Лекарства создаются для того, чтобы защитить пациента от болезней, но, как оказалось, они сами могут стать причиной болезни. Многое изменилось в фармакотерапии за последние десятилетия: каждый год увеличивается количество новых препаратов, население стареет, растет «бремя полиморбидности» (одновременное сосуществование у одного больного нескольких заболеваний), все больше появляется новых лекарственных средств, увеличивается распространенность такого явления, как полипрагмазия, поэтому становятся все более острыми проблемы развития серьезных нежелательных реакций и вызванного лекарственными препаратами утяжеления течения сопутствующих заболеваний, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста.

Главным принципом в работе медицинского персонала всегда был принцип «во-первых, не навреди». Хотя медикаментозная терапия может продлить жизнь и улучшить качество жизни пациента, важно помнить, что лекарства также способны причинять вред, вызывая новые заболевания или усугубляя те, которыми уже страдает пациент. Поэтому всегда необходимо определять соотношение «польза/риск»: потенциальная польза от назначения лекарственного препарата должна определяться с учетом потенциального вреда.

К сожалению, мы не всегда заранее знаем все риски, связанные с применением конкретного препарата. Регистрационные испытания не выявляют серьезных побочных эффектов по крайней мере у 20% лекарств, одобренных к применению. Несмотря на все усилия по обеспечению безопасности и эффективности лекарственной терапии, у миллионов пациентов каждый год развиваются лекарственно-индуцированные заболевания, некоторые из них были известны и раньше, а некоторые — новые, ранее неизвестные. Всякий раз, когда применяется

медикаментозная терапия, медицинские работники должны выработать в себе принцип «быть начеку», принцип фармаконастороженности в плане развития непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов.

Наша книга «Лекарственно-индуцированные заболевания» — это экстраординарная работа, симбиоз деятельности клинических фармакологов и специалистов внутренней медицины (терапевтов, кардиологов, неврологов, нефрологов, офтальмологов, отоларингологов и др.), т.е. настоящей мультидисциплинарной команды. И это не случайно, ведь понимание потенциальных рисков фармакотерапии и управление этими рисками лежат в основе деятельности врачей всех специальностей.

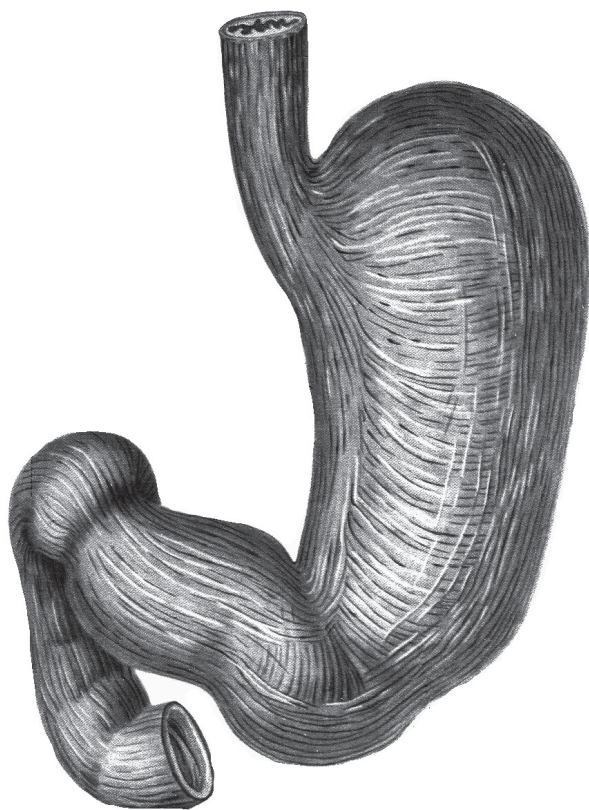
Врачи, фармацевты и провизоры, медсестры и другие медицинские работники должны быть осведомлены о риске развития лекарственно-индуцированных заболеваний, методах их профилактики, выявления и лечения. Студенты медицинских вузов, ординаторы, аспиранты, слушатели циклов повышения квалификации должны усвоить, что фармакотерапия имеет как преимущества, так и риски. Каждый раз, когда у пациента появляется новое заболевание или обострение существующего, кто-то должен спросить: «Может ли это быть вызвано лекарствами, которые принимает пациент?»

Цель этой книги — предоставить максимально возможно полную информацию о профилактике, диагностике и лечении лекарственно-индуцированных заболеваний нынешним и будущим медицинским работникам, что будет способствовать повышению лекарственной безопасности пациентов в медицинских организациях и в условиях амбулаторной практики. Мы надеемся, что эта книга побудит практикующих врачей более тщательно взвешивать риски и пользу перед началом фармакотерапии и всегда «ожидать неожиданного», мы надеемся на появление у врачей разных специальностей так называемой фармаконастороженности.

Работа над такой книгой, как эта, — очень сложная задача, и мы с благодарностью отмечаем работу всех авторов глав. Без их значительного вклада наша книга не была бы завершена. Мы также хотим выразить нашу признательность за помощь сотрудникам издательства «Прометей», спонсорам. Мы искренне надеемся, что эта книга поможет практикующим врачам в их работе и будет способствовать повышению эффективности и безопасности фармакотерапии.

*Член-корр. РАН, профессор РАН, профессор, д.м.н. Д.А. Сычев
Профессор, д.м.н. О.Д. Остроумова*

Раздел 4 ЛЕКАРСТВЕННО- ИНДУЦИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ



Редакторы раздела:
Д.А. Сычев,
О.Д. Остроумова,
А.И. Кочетков

Таблица 18.1

ЛС, вызывающие тошноту и (или) рвоту [6–153]

Группа ЛС/ ЛС	Частота (%)*		Механизм(-ы)	Уровень доказа- тельнос- ти
	Тошнота	Рвота		
Ингаляционные анестетики				
Галотан	Нет данных	46	Стимуляция триггерной зоны хеморецепторов; усиление передачи сенсорной афферентной информа- ции от высших корковых центров и вестибулярного ядра; непосред- ственная стимуляция серотонинер- гических рецепторов в ЖКТ	А
Десфлуран	11			А
Закись азота	44	15	Стимуляция триггерной зоны хеморецепторов; усиление пере- дачи сенсорной афферентной информации от высших корковых центров и вестибулярного ядра; непосредственная стимуляция серотонинергических рецепторов в ЖКТ; стимуляция высвобож- дения дофамина в продолгова- том мозге; изменение давления в среднем ухе, что приводит к сти- муляции вестибулярного аппарата; провоцирование вздутия живота во время наркоза (через маску), приводящее к прямой активации ноцицепторов; развитие гипоксии; стимуляция опиоидных рецепторов	А
Изофлуран	Нет данных	36	Стимуляция триггерной зоны хеморецепторов; усиление пере- дачи сенсорной афферентной информации от высших корковых центров и вестибулярного ядра; непосредственная стимуляция серотонинергических рецепторов в ЖКТ	А
Севофлуран	32	17		А
Энфлуран	Нет данных	41		А
Неингаляционные анестетики				
Кетамин	22	18	Стимуляция триггерной зоны хеморецепторов	А
Метогекси- тал	13	0—1		А
Пропофол	6	0—3		А
Тиопентал	35	25		А

Глава 18

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ТОШНОТА И РВОТА

Тошнота и рвота являются симптомами большинства ЛИЗ ЖКТ [1]. Рвота (*лат. vomitus*) — это рефлекторное извержение содержимого (эвакуация) желудка (иногда и двенадцатиперстной кишки) через рот (редко и через нос). Тошнота — это субъективное ощущение и особый симптом, который может сопровождаться рвотой, а может и не сопровождаться, хотя считается, что они оба являются компонентами одного и того же рефлекса [2, 3]. Сам термин происходит от греческого слова “*naus*”, означающего корабль, как бы намекая на то, что человек чувствует при морской болезни (медицинское название «кинетоз», иначе — болезнь перемещения) [4]. Тошноту легче всего определить как склонность к рвоте или то, что человек чувствует, когда рвота неизбежна [5].

ЛИ тошнота и рвота отрицательно влияют на качество жизни, а если они выражены в значительной степени, пациенты могут прекратить прием рекомендованных ЛС, что ставит под угрозу эффективность лечения основного заболевания. Если терапия предполагаемым препаратом-индуктором продолжается, симптомы могут стать достаточно серьезными, чтобы помешать нормальной повседневной деятельности, кроме того, тяжелая рвота может привести к развитию серьезных осложнений, включая разрывы пищевода и синдром недостаточности питания, требующие дополнительной медицинской помощи [5].

Хотя любое ЛС, включая плацебо, потенциально может стать причиной тошноты и рвоты, некоторые классы ЛС вызывают эти НР с большей вероятностью, чем другие [5]. В таблице 18.1 перечислен ряд ЛС, обычно вызывающих тошноту и рвоту [6–153]. Из-за большого количества ЛС, которые, как сообщается, могут вызывать тошноту и рвоту, этот список не является абсолютно полным, в действительности ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИ тошноты и рвоты, гораздо больше.

Глава 19

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ

Диарея — это увеличение частоты дефекаций ($\geq 3/\text{сут.}$), изменение консистенции кала (тип 6 и тип 7 по Бристольской шкале форм кала) и/или увеличение суточного количества кала ($> 200 \text{ г/сут.}$) [1, 2]. Диарея не является самостоятельным симптомом, как правило, она входит в определенный симптомокомплекс и представляет собой клиническое проявление нарушения всасывания воды и электролитов в кишечнике. В зависимости от продолжительности диарея подразделяется на острую (продолжительностью менее 14 дней), затяжную (14–29 дней) и хроническую (30 дней и более) [3].

Среди множества причин развития диареи важную роль играют НР. Так называемая ЛИ диарея ассоциирована с приемом большого количества различных ЛС. Так, диарея в качестве НР была выявлена более чем у 700 препаратов [4]. Это одна из самых частых НР: на ее долю приходится примерно 7% от всех НР [5]. Перечень ЛС, прием которых ассоциируется с развитием диареи, как острой, так и хронической, крайне обширен и разнообразен: антибиотики (на их долю приходится около 25% от всех случаев ЛИ диареи), противоопухолевые средства, сахароснижающие, липидоснижающие препараты, антидепрессанты и мн. др. [5].

Классы препаратов, а также отдельные ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИ диареи, перечислены в таблице 19.1 [6–196]. Тем не менее это далеко не полный список ЛС, способных провоцировать возникновение диареи, так как подобных препаратов огромное количество. Частота развития диареи в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях и в исследованиях реальной клинической практики (проспективные наблюдательные исследования, когортные исследования, исследования по типу «случай-контроль», метаанализы и/или постмаркетинговые исследования) зачастую значительно варьировала. В данной главе мы сделали акцент на тех исследованиях, где распространенность ЛИ диареи была статистически значимо выше по сравнению с плацебо или с препаратом сравнения.

ЛИ диарея может протекать остро, а может иметь хроническое течение [5]. При остром течении ЛИ диарея может протекать в легкой форме, при которой она прекращается спустя несколько дней, но в ряде

случаев бывает тяжелой, в таких ситуациях развиваются электролитный дисбаланс и дегидратация, состояния, которые могут угрожать жизни пациента [5]. Так, например, на фоне лечения онкологических больных иринотеканом, флуороурацилом и лейковорином в различных комбинациях смертность от гастроинтестинальных осложнений, в том числе от тяжелой ЛИ диареи и последующих вторичных осложнений, составляет 0,6–1,9% [166, 167].

Таблица 19.1

ЛС, применение которых ассоциировано с развитием лекарственно-индуцированной диареи [6–196]

Группа ЛС/ЛС	Частота (%)	Тип диареи	Уровень доказательности
Антибактериальные средства			
Карбапенемы Имипенем Меропенем Эртапенем	Нет данных	Гиперэкссудативная	А
Цефалоспорины	2–52,94	Гиперэкссудативная/ дискинетическая	А
Цефиксим	10–15,2		А
Цефаклор	2		А
Цефотаксим	52,94		В
Цефтриаксон	34		В
Линкозамиды Клиндамицин	6,6 20–30	Гиперэкссудативная/ гиперсекреторная	В В
Макролиды	2–8,2	Гиперэкссудативная	А
Пенициллины Амоксициллин Амоксициллин-клавуло- нат Ампициллин	10–24,6 10–25 10–24,6 5–14	Гиперэкссудативная/ дискинетическая/ гиперсекреторная	А А А А
Антидепрессанты			
СИОЗС	15,4 (хр. диарея)	Гипокинетическая/ гиперэкссудативная	В
Сертралин	15,4–30		В
Флуоксетин	11,9–15,6		В
Циталопрам	5,6–9,3		В
Ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина Венлафаксин	Нет данных	Гипокинетическая	В
Ингибиторы МАО Моклобемид	4,2	Нет данных	В

Глава 20

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ЗАПОР

На настоящий момент отсутствует единое понимание нормы частоты стула. Тем не менее в отношении функционального запора «Римскими критериями» [1] определен алгоритм постановки диагноза. Для этого необходимо наличие у больного ≥ 2 из следующих признаков на протяжении не менее 25% времени (в течение последних 3 месяцев при общей продолжительности жалоб 6 месяцев) [1, 2]:

- а) натуживание при дефекации;
- б) твердый или «овечий» кал (типы 1–2 по Бристольской шкале [3]);
- в) чувство неполного опорожнения кишечника;
- г) ощущение препятствия в аноректальной области;
- д) менее 3 дефекаций в неделю;
- е) жидкий стул только после приема слабительных;
- ж) необходимость мануальных манипуляций.

При этом у больных отсутствуют достаточные критерии для постановки диагноза синдрома раздраженного кишечника [2].

Согласно российским Клиническим рекомендациям по запору (2021 г.) [4], главным признаком запора служит изменение консистенции кала по Бристольской шкале формы кала (Bristol Stool Scale) [3], в которой запору соответствуют 1-й и 2-й типы консистенции стула («отдельные твердые комочки кала в виде “орешков” и “кал нормальной формы, но с твердыми комочками”») [1].

По данным зарубежных исследований, симптомы запора (уменьшение количества актов дефекации в неделю, изменение консистенции каловых масс до твердой или комковатой, необходимость в дополнительном натуживании, ощущение неполного опорожнения кишечника, вздутие живота) имеют место у 12–19% взрослого населения [2, 5]. У лиц старше 60 лет запор встречается чаще — в 36% случаев [5]. Запор обуславливает существенное снижение качества жизни пациентов [2] и ассоциирован с повышенной смертностью [6, 7]. Так, тяжелый запор может привести к обструкции тонкой кишки, перфорации ЖКТ и смерти [8].

Лечение запоров требует значительных материальных затрат: по данным специальных исследований, в США ежегодно более 6 млн обращений за амбулаторно-поликлинической помощью происходит из-за запоров, что приводит к предполагаемым прямым затратам в размере 1,6 млрд долл. США [9]. Кроме того, более 800 млн долл. США расходуется ежегодно в США на безрецептурные препараты для лечения запоров [10].

Одной из причин развития запора является прием различных, в том числе широко используемых ЛС, в таком случае его называют ЛИ [8].

Согласно Клиническим рекомендациям Минздрава России по запору [4], запор классифицируется на первичный (функциональный) и вторичный запор (запор как симптом, который является проявлением другого заболевания), одной из причин возникновения которого является прием ЛС. Выявление ЛИ запоров представляет собой достаточно сложную задачу из-за ряда факторов, в том числе в связи с недостаточной информированностью врачей и пациентов о данном вопросе.

Запор часто упоминается как НР как для рецептурных, так и для безрецептурных ЛС. Было подсчитано, что 40% ЛС оказывают влияние на ЖКТ, вызывая такие симптомы, как спазмы в животе, диспепсия, диарея, запор, тошнота и рвота [11–13]. Эти неспецифические симптомы чаще бывают преходящими и обычно исчезают вскоре после прекращения приема ЛС. Опиоидные анальгетики и противоопухолевые препараты являются двумя наиболее распространенными классами ЛС, которые вызывают запоры [14–31]. Кроме того, любое ЛС с антихолинергическими свойствами, включая антидепрессанты и антипсихотические препараты, также может вызывать запоры [32–48]. Классы медикаментов с более низкой частотой развития запоров включают противоэпилептические средства, антигистаминные препараты, неди-гидропиридиновые БКК, диуретики, препараты кальция и антациды, содержащие алюминий [49–57]. Некоторые ЛС в этих классах имеют более высокий риск развития запоров, сопоставимый с таковым на фоне лечения опиоидами. Также вызывают запоры препараты на основе лекарственного растительного сырья, включая сульфат хондроитина, глюкозамина сульфат, эхинацею и пальметто [58–71]. В российских Клинических рекомендациях Минздрава России по запору [4] среди препаратов, являющихся причиной возникновения вторичного запора, упоминаются антидепрессанты, БКК, антихолинергические препараты, препараты железа.

Широко используемые препараты, о которых известно, что их прием ассоциируется с частым развитием запоров (в $\geq 10\%$ случаев), перечислены в таблице 20.1 [14–102], однако этот список постоянно расширяется.

Глава 21

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В последние годы в фармакологическом арсенале отмечается увеличение высокоактивных ЛС, а также препаратов с принципиально иными механизмами действия (моноклональные антитела, препараты генной, тканевой терапии и т.д.) [1, 2]. Параллельно с этим растет и количество случаев лекарственного поражения ЖКТ. Так, по данным D.C.R. Fernandes и соавт. [3], до 5% всех случаев обращений в лечебно-профилактические учреждения за медицинской помощью и 40% всех случаев развития НР обусловлены ЛИ поражением ЖКТ [3]. По данным FDA, до 10% всех случаев НР — это осложнения фармакотерапии со стороны ЖКТ [4], а количество госпитализаций в связи с их развитием может достигать 20–40% [5–7]. Симптоматика ЛИ поражений ЖКТ может мимикрировать под различные патологические состояния/заболевания, например, синдром раздраженного кишечника или воспалительные заболевания кишечника, поэтому их часто не диагностируют [8].

Основные типы ЛИ поражений ЖКТ, а также группы ЛС и отдельные ЛС, прием которых ассоциируется с их развитием, суммированы в таблице 21.1 [8–111].

Таблица 21.1

Примеры ЛС, которые могут вызывать лекарственно-индуцированное поражение различных отделов ЖКТ и поджелудочной железы [8–111]

Отдел ЖКТ	Тип поражения	Примеры групп ЛС/ЛС
Ротовая полость	Ксеростомия	ГКС, М-холиноблокаторы, антидепрессанты (амитриптилин, нортриптилин, пароксетин и др.), антипсихотики (хлорпромазин, оланзапин, кветиапин и др.), антигипертензивные препараты (каптоприл, тиазидные диуретики, атенолол и др.), антигистаминные ЛС (клемастин, гидроксизин и др.)

Продолжение табл. 21.1

Отдел ЖКТ	Тип поражения	Примеры групп ЛС/ЛС
	Изъязвление слизистой оболочки	ГКС, 5-фторурацил, метотрексат, доксорубин, барбитураты, тетрациклины, НПВС, метилдопа, пропранолол, спиронолактон, тиазидные диуретики, каптоприл, фенитоин, ингибиторы mTOR (такролимус, сиролимус и др.), топические препараты (формы ЛС для местного применения), содержащие 5-АСК, фенолы, перекись водорода
	Зубной кариес	ГКС, М-холиноблокаторы, тетрациклины
	Кандидоз, псевдомембранозные изменения и др. инфекционные осложнения	ГКС, М-холиноблокаторы, антибиотики широкого спектра, иммунодепрессанты
	Галитоз	ГКС, фенотиазины, М-холиноблокаторы, нитраты, дисульфирам
	Гингивит и периодонтит	ГКС, такролимус, микофенолата мофетил, амлодипин
	Изменения вкуса	ГКС, иАПФ (каптоприл, эналаприл), статины (аторвастатин, флувастатин, правастатин, лова-статин), амиодарон, осельтамивир
	Ротоглоточная дисфагия	ГКС, М-холиноблокаторы
	Гиперплазия десен	Фенитоин, циклоспорин, вальпроат натрия, такролимус, серолимус, вигабатрин, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов
	Новообразования	Преднизолон, азатиоприн, циклоспорин
Пищевод	Эзофагит	Антибактериальные ЛС (доксикалин, тетрацилин, клиндамицин и др.), НПВС (в том числе АСК), бисфосфонаты, хинидин, ЛС стероидной структуры, противоопухолевые ЛС (например, паклитаксел)
	Пищеводная дисфагия	М-холиноблокаторы, иАПФ (каптоприл, лизиноприл), амитриптилин, циталограм, флуоксетин, пароксетин, алендроновая кислота, тилудронат, кетопрофен, напроксен, бромкриптин
	Стриктуры пищевода	Калия хлорид, доксикалин, АСК, аскорбиновая кислота, фенитоин, хинидин
	Язвы пищевода	Тетрациклины, НПВС (напроксен, ибупрофен), АСК, СИОЗС (циталограм, эсциталограм), антибактериальные ЛС (клиндамицин, рифампицин)

Глава 22

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ ДИСФАГИЯ

Дисфагия — это затруднение в начале глотания (ротоглоточная дисфагия) либо ощущение препятствия прохождению пищи или жидкости от рта до желудка (пищеводная дисфагия). Таким образом, дисфагия — это ощущение препятствия нормальному прохождению проглатываемой пищи [1, 2].

Существует несколько классификаций дисфагии [1]:

- по характеру течения: постоянная, интермиттирующая, прогрессирующая;
- по давности возникновения: острая, хроническая;
- по органу, в котором произошло нарушение: ротоглоточная, пищеводная.

Распространенность дисфагии велика: дисфагией страдают около 13% взрослых в возрасте 65 и старше и более чем 51% пожилых пациентов в домах престарелых [3, 4]. Наиболее часто в клинической практике встречается ротоглоточная дисфагия (80–85% случаев). У людей пожилого и старческого возраста причиной данного типа дисфагии, как правило, являются заболевания ЦНС, такие как инсульт, болезнь Паркинсона, деменция и др., и некоторые гериатрические синдромы. Так, постинсультная дисфагия у пациентов, перенесших инсульт, выявляется почти в 50% случаев, а ее тяжесть тесно коррелирует с тяжестью инсульта [1–4]. Примерно у 50% пациентов с болезнью Паркинсона наблюдается ряд симптомов ротоглоточной дисфагии, а при проведении видеоэзофагоскопии они обнаруживаются почти в 95% случаев [1]. Клинически выраженная дисфагия может возникать и на ранних стадиях болезни Паркинсона, но гораздо чаще — на поздних [1].

Осложнениями дисфагии являются аспирационная пневмония, мальнутриция, дегидратация, инфекции дыхательных путей, легочный фиброз, обтурация дыхательных путей и летальный исход вследствие обтурации дыхательных путей [5].

Отдельный интерес для практикующего врача представляет ЛИД, которая является диагнозом исключения и может оставаться недиагностированной особенно у пациентов пожилого и старческого возраста в связи с полипрагмазией и изменениями в деятельности органов

и систем, вызванных естественными процессами старения организма [6–8]. ЛИД отличается от дисфагии другой этиологии тем, что является потенциально предотвратимой, но из-за несвоевременной диагностики может приводить к тяжелым последствиям: к развитию или ухудшению течения сопутствующих заболеваний, гериатрических синдромов, например, мальнутриции, саркопении, депрессии и т.д. [9, 10]. ЛС, которые потенциально могут стать причиной развития ЛИД, много, они относятся к разным классам, в том числе часто назначаемым (табл. 22.1) [7, 11–49].

Таблица 22.1

ЛС, применение которых может быть ассоциировано с повышенным риском развития лекарственно-индуцированной дисфагии [7, 11–49]

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
Антипсихотики (типичные и атипичные)			
Арипипразол Галоперидол Кветиапин Клозапин Локсапин Оланзапин Рisperидон Трифлуоперазин Флуфеназин Хлорпромазин	Нет данных	Лекарственно-индуцированные паркинсонизм и тардивная дискинезия, сухость полости рта	С
Зипрасидон Палиперидон Тиоридазин Тиотиксен Флупентиксол Флуспирилен	Нет данных	Лекарственно-индуцированные паркинсонизм и тардивная дискинезия	С
Прохлорперазин	Нет данных	Сухость полости рта	С
Антидепрессанты			
Амитриптилин	Нет данных	М-холиноблокирующая активность	С
Венлафаксин		М-холиноблокирующая активность, сухость полости рта	С
Пароксетин		Сухость полости рта	С
Флуоксетин			С
Циталопрам			С
Сертралин	Нет данных	Не известен	С

Глава 23

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ЭЗОФАГИТ

Первый случай эзофагита, вызванного приемом ЛС, описан в 1970 г. J. Pemberton [1]: у пациента, принимавшего хлорид калия, были обнаружены язвы слизистой пищевода [2]. За время, прошедшее с той публикации, опубликован ряд статей с сообщением о развитии ЛИЭ на фоне применении многих ЛС из разных фармакологических групп, они суммированы в таблице 23.1 [1–27]. В общей сложности выявлено около 100 ЛС, которые могут являться причиной развития ЛИЭ [3], наиболее хорошо изучен эзофагит, ассоциированный с приемом антибиотиков, антиретровирусных и противоопухолевых препаратов, НПВС [4]. ЛИ поражения пищевода возникают как в результате прямого токсического действия препаратов, так и благодаря их влиянию на нервную систему (снижение давления в нижнем пищеводном сфинктере, затруднение опорожнения желудка и т.д.) [2, 4]. ЛС также способны вызывать или усугублять течение ГЭРБ и, как следствие, эзофагита [2, 4]. ЛИ поражения пищевода существенно снижают уровень жизни пациента, вызывая «яркую» клиническую симптоматику.

Таблица 23.1

ЛС, применение которых ассоциировано с развитием лекарственно-индуцированного эзофагита [1–27]

Группа ЛС/ЛС	Частота (%)	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
Антибиотики и антибактериальные средства			
Амоксициллин Доксициклин Клиндамицин Метронидазол Пенициллин Рифампицин Тетрациклин Ципрофлоксацин Эритромицин	Нет данных	Прямое повреждение слизистой оболочки пищевода и/или снижение ее резистентности к рефлюктанту	В

Продолжение табл. 23.1

Группа ЛС/ЛС	Частота (%)	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
Антиретровирусные средства			
Зидовудин Зальцитабин Нелфинавир	Нет данных	Не известен	С
Противовоспалительные средства			
Нестероидные противовоспалительные средства			
АСК Ацеклофенак Ацетаминофен Ибупрофен Напроксен Фенилбутазон	Нет данных	Прямое повреждение слизистой оболочки пищевода и/или снижение ее резистентности к рефлюктанту	А
Глюкокортикостероиды	Нет данных	Снижение давления в нижнем пищеводном сфинктере	А
Препараты для химиотерапии			
Блеомицин Винкристин Дактиномицин Даунорубицин Метотрексат 5-Фторурацил Цитарабин	Нет данных	Прямое повреждение слизистой оболочки пищевода и/или снижение ее резистентности к рефлюктанту	В
Гормоны и их производные			
Прогестерон Эстрогены	Нет данных	Снижение давления в нижнем пищеводном сфинктере	А
ЛС, применяющиеся для лечения сердечно-сосудистых заболеваний			
Антиаритмические средства Хинидин	Нет данных	Прямое повреждение слизистой оболочки пищевода и/или снижение ее резистентности к рефлюктанту	В
Блокаторы кальциевых каналов Амлодипин Нифедипин Фелодипин	16,5	Затруднение опорожнения желудка, снижение давления в нижнем пищеводном сфинктере	В
Нитраты Изосорбида динитрат	Нет данных	Снижение давления в нижнем пищеводном сфинктере	А

Глава 24

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЙ МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ КОЛИТ

МК — воспалительное заболевание/патологическое состояние кишечника неизвестной (за исключением некоторых случаев) этиологии, характеризующееся хронической водянистой диареей (без примеси крови), нормальной или почти нормальной (может иметь место эдема или эритема) эндоскопической картиной при наличии изменений в гистологической картине препарата [1–4]. МК в значительной степени ухудшает качество жизни пациентов [3]. Уровень заболеваемости МК составляет ~ 11,4 (95% ДИ: 9,2–13,6) случаев на 100 000 человеко-лет [3], а частота развития МК среди пациентов, страдающих диареей неясного генеза, — 12,8% [3]. Обнаружена связь между рисками развития МК и местом проживания пациентов — в западных странах риск возникновения МК больше [3].

Одной из причин развития МК является прием некоторых ЛС, в таком случае его называют ЛИ. Наиболее часто развитие МК ассоциируется с приемом НПВС, ИПП, СИОЗС и некоторых других ЛС (табл. 24.1) [4–43].

Таблица 24.1

ЛС, применение которых ассоциировано с развитием лекарственно-индуцированного микроскопического колита [4–43]

Группа ЛС/ЛС	Частота приема группы ЛС/ЛС у пациентов с МК (%)	Гистологический тип	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
ЛС, применяющиеся для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы				
Ингибиторы АПФ	15,4–19,7	Лимфоцитарный/коллагеновый	Не известен	В
Лизиноприл	Нет данных	Нет данных	Не известен	С

Продолжение табл. 24.1

Группа ЛС/ЛС	Частота приема группы ЛС/ЛС у пациентов с МК (%)	Гистологический тип	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
ББ Атенолол Пропранолол Соталол	2,6–12,8*	Лимфоцитарный/коллагеновый	Не известен	В
БРА Валсартан Ирбесартан Лозартан Олмесартан Телмисартан	7,7	Лимфоцитарный	Не известен	В С С С С
БКК	7,7	Лимфоцитарный	Не известен	В
Диуретики	12,8–25,6	Лимфоцитарный/коллагеновый	Не известен	В
Доксазозин	7,7	Лимфоцитарный	Не известен	В
Статины Аторвастатин Симвастатин Флувастатин	12,8*–23,1	Лимфоцитарный/коллагеновый	Не известен	В
Антиагреганты				
Ацетилсалициловая кислота	5,1	Лимфоцитарный/коллагеновый	Не известен	В
Клопидогрел	5,1	Лимфоцитарный	Не известен	В
Тиклопидин	2,6	Лимфоцитарный	Не известен	В
Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)				
НПВС Диклофенак Ибупрофен Индометацин Кетопрофен	22,6*–46,2*	Коллагеновый	Нарушение проницаемости слизисто-эпителиального барьера кишечника, развивающееся как результат угнетения синтеза простагландинов вследствие блокады ЦОГ	В В С С С

Таблица 25.1

ЛС, применение которых ассоциировано с развитием лекарственно-индуцированного острого панкреатита [1–55]

ГЛАВА 25

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ

ОП — это первоначально асептическое воспаление поджелудочной железы, при котором возможно поражение окружающих тканей и отдаленных органов, а также систем [1]. В российских клинических рекомендациях по острому панкреатиту Минздрава России (2020 г.) [1] выделено несколько этиологических форм данного заболевания: острый алкогольно-алиментарный панкреатит (55%), острый билиарный панкреатит (35%), острый травматический панкреатит (2–4%), а также другие этиологические формы (6–8%), среди которых, в качестве причины возникновения ОП упомянуты и ЛС, в частности, гидрохлоротиазид, гормональные препараты для системного применения, меркаптопурин. ЛИ (медикаментозный) ОП имеет код по МКБ-10 K85.3 [1]. В одном из исследований сообщалось, что с развитием ОП ассоциирован прием 44 из 100 наиболее часто назначаемых ЛС в США [2]. Всего в базу данных ВОЗ включено более 500 ЛС, которые в качестве НР могут вызывать развитие ОП [3, 4].

Согласно определению Российской гастроэнтерологической ассоциации [1, 5], хронический панкреатит — это длительно протекающее воспалительное заболевание поджелудочной железы, проявляющееся необратимыми морфологическими изменениями, которые вызывают боль и/или стойкое снижение функции поджелудочной железы. Современные представления об этиологии хронического панкреатита отражены в классификации по системе TIGAR-O V2 (вторая версия) [6], согласно которой выделяют несколько вариантов хронического панкреатита, и одной из причин его развития является воздействие некоторых ЛС [1, 6].

В абсолютном большинстве случаев прием ЛС ассоциирован с развитием ОП, однако в литературе имеются сообщения и о развитии ЛИ хронического панкреатита [7]. ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИ ОП панкреатита, перечислены в таблице 25.1 [1–55].

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
I. Доказанная ассоциация			
Антибиотики			
Тетрациклин	Нет данных	До конца не известен; предполагается прямое токсическое действие промежуточных метаболитов; индукция метаболических нарушений в виде гипертриглицеридемии и/или увеличение концентрации и сгущение желчи	В
Тигециклин	Нет данных	Гиперчувствительность	В
Синтетические антибактериальные средства			
Сульфаниламиды Сульфаметоксазол	Нет данных	Предполагается иммунный механизм с развитием гиперчувствительности, а также не исключено прямое цитотоксическое действие	С
Противопроtoзойные и противомикробные ЛС Метронидазол	Нет данных	Подвергается окислительно-восстановительной реакции с образованием перекиси водорода и других свободных радикалов кислорода, токсичных для ПЖ; прямое цитотоксическое действие; метаболические эффекты; возможен также иммунный механизм с развитием воспалительной реакции	С
Противомикробные ЛС Пентамидин	Нет данных	Прямое токсическое воздействие на ПЖ	С
Противопроtoзойные ЛС (стибоглюконат натрия, меглюмина антимононат)	Нет данных	Не известен	С

Глава 26

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

ЛИПП могут быть ассоциированы с приемом практически всех классов ЛС, отпускаемых по рецепту, или безрецептурных ЛС, включая фитопрепараты и биологически активные добавки к пище (БАДы) [1, 2]. В настоящее время в связи с высокой доступностью ЛС и растущим объемом фармацевтического рынка в мире и в Российской Федерации наблюдается четкая тенденция к росту числа ЛИПП.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В мире в структуре больных, госпитализируемых в стационары с заболеваниями печени, пациенты с ЛИ холестазами составляют 2–5%, а с лекарственным гепатитом — 10% [2]. Согласно зарубежной статистике, частота ЛИПП достигает 1–19 случаев на 100 000 населения в год [3]. В 2–5 % случаев ЛИПП служат причиной желтухи у госпитализированных пациентов, на их долю приходится около 10 % всех случаев острого гепатита [4, 5], они являются причиной 11 % случаев острой печеночной недостаточности [4, 6] и обуславливают до 40 000 смертей в год [7, 8]. В связи с развитием ЛИПП в США ежегодно выполняется около 2 тыс. трансплантаций печени [9]. В странах Европы ЛС являются 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 ЛИПП 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 диагноз ЛИПП формулируется неоправданно редко. С одной стороны, часто это связано с нежеланием пациента сообщать о приеме некоторых ЛС (антидепрессантов, ЛС для повышения потенции, ЛС для сниже-

ния веса и др.), а с другой стороны, это обусловлено недостаточной информированностью врачей разных специальностей о разных типах ЛИПП, недостаточно тщательным сбором фармакологического анамнеза медицинскими работниками, неверной трактовкой весьма разнообразной симптоматики ЛИПП, нежеланием врачей документировать ятрогенные заболевания. Поэтому истинная распространенность ЛИПП остается неизвестной, но она явно выше, чем данные официальной статистики [12].

Установлено, что среди ЛС, вызывающих ЛИПП, 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, антиаритмические, гиполипидемические средства, антиагреганты 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 многие другие, являются этиологическим фактором развития ЛИПП [1, 14, 15]. В этом случае важное значение имеет взаимодействие между различными фитоконпонентами, что приводит к усилению их изначально высокой гепатотоксичности. Поэтому в последние годы отмечается высокий рост ЛИПП преимущественно в странах Азии (чаще в результате приема средств для похудения и препаратов, применяющихся в нетрадиционной медицине) [15].

ВОЗ регистрирует НР с 1968 г., помимо базы данных ВОЗ, регистрация случаев ЛИПП проводится во многих странах мира. Так, в США с 2003 г. учет токсичности ЛС осуществляет FDA (Food and Drug Administration), случаи ЛИПП регистрируются в специально созданной базе данных (Drug Induced Liver Injury Network). Аналогичная база данных существует и в странах Европы. В России в последние годы также проводится регистрация случаев ЛИПП, 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 ЛИПП: рекомендации Европейской ассоциации по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver, EASL), 2019 г. [16], рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), 2019 г. [17], рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России / Российского научного медицинского общества терапевтов (НОГР/РНМОТ), 2020 г. [18].

Продолжение табл. 27.1

Глава 27

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

ЛИ ЖБП — это серьезное осложнение фармакотерапии, ассоциированное с приемом ряда ЛС. Истинная распространенность поражений печени, ассоциированных с применением ЛС, неизвестна как по причине сокрытия (умышленного или неумышленного) пациентом информации обо всех принимаемых им ЛС и БАДов, так и в связи с нежеланием врачей документировать ятрогенные заболевания. По разным данным, ЛИ ЖБП составляет от 3 до 10% от всех НР [1–12].

ЛИ ЖБП морфологически может проявляться в форме стеатоза (микро- и макровезикулярного), стеатогепатита, фосфолипидоза [13, 14]. Это относительно редкое, однако клинически значимое осложнение фармакотерапии нередко остается недиагностированным ввиду того, что многие врачи расценивают имеющиеся симптомы как сопутствующую НАЖБП, а не как НР при применении ЛС [13].

Повышенный риск развития ЛИ ЖБП ассоциирован с применением ряда ЛС из разных фармакологических групп (табл. 27.1) [3, 14–40].

Таблица 27.1

ЛС, применение которых ассоциировано с развитием лекарственно-индуцированной жировой болезни печени [3, 14–40]

Группа ЛС/ ЛС	Частота или ОтнР	Морфологиче- ские измене- ния	Механизм(-ы)	Уровень доказа- тельно- сти
Лекарственные средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний				
Пропранолол	Нет дан- ных	Фосфолипидоз, стеатогепатит	Прямое повреждение гепатоцитов, индукция их апоптоза посредством активации Fas-рецептора, повышение экспрессии Fas- лиганда, каспазы-8 и фак- тора некроза опухоли-α	С

Группа ЛС/ ЛС	Частота или ОтнР	Морфологиче- ские измене- ния	Механизм(-ы)	Уровень доказа- тельно- сти
Амиодарон	Нет дан- ных	Микровезику- лярный стеа- тоз, макрове- зикулярный стеатоз, фос- фолипидоз, стеатогепатит	Ингибирование β-окисления жирных кис- лот, электронтранспортной цепи митохондрий и окис- лительного фосфорилиро- вания в них; повышение проницаемости митохон- дрий за счет открытия пор в их мембране и раз- общение окислительного фосфорилирования; повы- шение экспрессии гена стеарил-КоА-дегидрогена- зы и активация ланосте- ролсинтазы, за счет чего повышается синтез фос- фолипидов и холестерина; предполагается также уча- стие PPARγ-рецепторов	С
Блокаторы кальцие- вых кана- лов	Нет дан- ных	Макровезику- лярный стеа- тоз, микро- везикулярный стеатоз	Не известен	С
Тиклопи- дин	Нет дан- ных	Микровезику- лярный стеатоз	Не известен, не исклю- чено повреждение печени на фоне идиосинкразии	С
Варфарин	Нет дан- ных	Макровезику- лярный стеатоз	Не известен	С
Ацетилса- лициловая кислота	Нет дан- ных	Микровезику- лярный стеатоз	Секвестирование коэнзима А, угнетение β-окисления жирных кислот в мито- хондриях, разобщение окислительного фосфо- рилирования, повышение проницаемости мембраны митохондрий за счет открытия пор	С
Противоопухолевые препараты				
Фторура- цил	Нет дан- ных	Макровезику- лярный стеатоз	Угнетение β-окисления жирных кислот в митохон- дриях печени на фоне	С

Глава 28

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ, ПРОТЕКАЮЩЕЕ С ХОЛЕСТАЗОМ

Печень является основным органом, ответственным за биотрансформацию и элиминацию ЛС из организма. В силу своей барьерной функции она регулярно подвергается воздействию ксенобиотиков и иных веществ, которые попали в кишечник или образовались в нем. Поэтому функция печени нередко может нарушаться под воздействием определенных факторов и особенно на фоне приема ЛС. Считается, что на ЛИПП приходится до 7% всех сообщений о НР ЛС, которые могут как вызывать прямое повреждение гепатоцитов, так и нарушать функцию и структуру желчных протоков или сосудов печени [1].

Существует несколько классификаций ЛИППХ. Так, по МКБ-10 данный тип нарушений кодируется как [2]:

К.71 — токсическое поражение печени.

Включены:

- лекарственная идиосинкразическая (непредсказуемая) болезнь печени;
- токсическая (предсказуемая) болезнь печени.

При необходимости идентифицировать токсическое вещество используют дополнительный код внешних причин (класс XX).

Исключены:

- алкогольная болезнь печени (К.70);
- синдром Бадда — Киари (I82.0);

Более подробно классификация ЛИПП представлена в главе 26 «Лекарственно-индуцированные поражения печени» настоящей монографии.

Существует также патогенетическая классификация ЛИПП, которая предусматривает 2 варианта повреждения органа [2]:

а) прямое повреждающее действие (тип А): дозозависимый эффект — при достижении определенной дозы препараты оказывают непосредственное повреждающее действие на печень; механизм — непосредственное повреждение клеточных структур; эффект воспроизводим

и предсказуем; латентный период короткий; гистологические изменения — некроз гепатоцитов и/или жировая дистрофия печени;

б) не прямое повреждающее (идиосинкразическое) действие (тип В): токсический эффект не зависит от дозы; токсический эффект идиосинкразический — индивидуален, невоспроизводим и непредсказуем, зависит от генетических особенностей пациента; латентный период от нескольких дней до нескольких месяцев; механизм — образование гепатотоксических метаболитов в реакциях I или II фазы или индивидуальная гиперчувствительность — идиосинкразия.

Согласно третьей классификации — по типам поражения печени (клинико-лабораторные варианты ЛИПП) различают [2, 3]:

а) гепатоцеллюлярный вариант — характеризуется повышением активности АЛТ более чем в 2 раза в сравнении с ВГН или соотношением АЛТ/ЩФ ≥ 5 ;

б) холестатический вариант — типично повышение активности ЩФ > 2 ВГН или соотношение АЛТ/ЩФ ≤ 2 при хроническом течении;

в) смешанный вариант — свойственно повышение активности АЛТ > 2 ВГН и соотношение $2 < \text{АЛТ/ЩФ} < 5$ при хроническом течении.

Токсическое поражение печени с холестазом, вызванное приемом ЛС, по своей сути является НР, и, следовательно, к ней применима соответствующая классификация НР, которые подразделяют на 4 типа — А, В, С и D [4, 5]:

- тип А — предсказуемые НР, которые обусловлены непосредственно фармакологическим действием ЛС или возникают в результате межлекарственных взаимодействий;

- тип В — непредсказуемые, не зависящие от дозы НР (например, реакции идиосинкразии или анафилаксии);

- тип С — реакции, связанные с длительной терапией (такие эффекты, как толерантность, зависимость, синдром отмены, кумуляция);

- тип D — отсроченные эффекты ЛС.

По аналогии с рекомендациями Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) и Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) [2], Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) [4] в своих клинических рекомендациях подразделяет ЛИПП на собственно гепатотоксические (категория А) и идиосинкразические реакции (категория В). В этих рекомендациях выделены несколько фенотипов ЛИПП, среди них присутствует и холестатический вариант [4, 6, 7]:

2. Холестатический вариант:

а) острый внутрипеченочный холестаз без/с воспалительной инфильтрацией(-ей);

б) хронический внутрипеченочный холестаз без/с воспалительной инфильтрацией(-ей);

Глава 29

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЙ АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ

ЛИПП с аутоиммунным механизмом развития (также называемое лекарственным АИГ, ЛИ АИГ) характеризуется острым или хроническим повреждением печени, сопровождающимся формированием аутоантител, повышением уровня ферментов сыворотки крови и определенными нарушениями структуры гепатоцитов, сходными с идиопатическим АИГ [1].

В литературе существует множество терминов для обозначения данной патологии — лекарственное поражение печени с аутоиммунными проявлениями, аутоиммунное лекарственное поражение печени, аутоиммуноподобное лекарственное поражение печени, иммуноопосредованный лекарственный гепатит [2–7]. По мнению А.О. Буеверова и соавт. [7], предпочтительным является термин «ЛИ АИГ»: этот термин демонстрирует сходство ЛИ АИГ с истинным АИГ и одновременно диктует необходимость проведения дифференциальной диагностики.

Первые описания ЛИ АИГ были сделаны еще в 60–70-х гг. XX в.: его развитие ассоциировалось с приемом антибиотика пенициллина [7, 8] и нейролептика хлорпромазина [7, 9].

С развитием ЛИ АИГ ассоциируется прием около 30 ЛС из разных классов (табл. 29.1), этот список постоянно пополняется [10–35]. ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИ АИГ, его распространенность и патогенетические механизмы развития ЛИ АИГ на фоне приема отдельных препаратов суммированы в табл. 29.1 [7–33].

Таблица 29.1

ЛС, применение которых ассоциировано с развитием лекарственно-индуцированного аутоиммунного гепатита [7–33]

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
ЛС для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы			
Антигипертензивные ЛС			
иАПФ Эналаприл	Нет данных	Идиосинкразия, вероятно, реакция на метаболит	В

Продолжение табл. 29.1

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
α-адреномиметики α-метилдопа	Нет данных	Аутоиммунное повреждение печени, возможно, через токсичный промежуточный продукт метаболизма	В
Вазодилататоры Гидралазин	Нет данных	По-видимому, связан с иммунологической реакцией на метаболит гидралазина	В
Блокаторы рецепторов к ангиотензину II Ирбесартан Олмесартан	Нет данных	Не известен	С С
Статины			
Симвастатин	Нет данных	Не известен, вероятно, связан с иммунологической реакцией на токсичный промежуточный продукт метаболизма ЛС	С
Аторвастатин	Нет данных		С
Розувастатин	Нет данных	Не известен	С
Другие гиполипидемические средства			
Эзетимиб	Нет данных	Иммуноопосредованное повреждение связано с иммунологической реакцией на токсичный промежуточный продукт метаболизма ЛС	С
Фибраты Фенофибрат	Нет данных	Индукция иммунной реактивности в отношении метаболитов	В
НПВС			
Диклофенак	Нет данных	Генетические исследования показали связь с аллельными вариантами генов UGT2B7, CYP2C8 и ABCC2, которые являются генами, участвующими в метаболизме, конъюгации и экскреции диклофенака	В
Ибупрофен	Нет данных	Полностью не известен, но может быть многофакторным; предполагают, иммуноаллергическую реакцию	В

Монография посвящена диагностике и лечению лекарственно-индуцированных заболеваний и состоит из 12 разделов. Четвертый раздел «Лекарственно-индуцированные заболевания в гастроэнтерологии», представленный в данном томе, содержит информацию о лекарственно-индуцированных поражениях желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и печени.

В каждой главе приводятся данные по эпидемиологии, патогенезу, диагностике, дифференциальной диагностике, лечению и профилактике соответствующего лекарственно-индуцированного заболевания или синдрома. Каждая глава иллюстрирована таблицей или таблицами, в которых суммированы лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием определенного лекарственно-индуцированного заболевания, частота и патофизиологические механизмы его развития на фоне приема отдельных лекарственных средств и уровни доказательности.

В других разделах монографии также подробно рассматриваются лекарственно-индуцированные заболевания в кардиологии, гематологии, пульмонологии, нефрологии, эндокринологии, неврологии, психиатрии, офтальмологии, оториноларингологии.

Для врачей всех специальностей, ординаторов, студентов медицинских вузов.

Под общей редакцией
члена-корреспондента РАН, профессора **Д.А. Сычева**,
профессора **О.Д. Остроумовой**

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Том III

ISBN 978-5-00172-304-2



9 785001 723042

ИЗДАТЕЛЬСТВО
Прометей

