

« 13 » փետրվար 2018 թ No 369 - Ա

ԴԵՂՈՐԱՅՔԻՑ ԱՌԱՋԱՑԱԾ ԼՅԱՐԴԻ ԻԴԻՍԻՆԿՐԱՏԻԿ ՎՆԱՍՄԱՆ
ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ԵՎ ՎԱՐՄԱՆ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ
ՌԻԴԵՑՈՒՅՑԸ ՀԱՍՏԱՏԵԼՈՒ ՄԱՍԻՆ

Հիմք ընդունելով «Բնակչության բժշկական օգնության և սպասարկման մասին» Հայաստանի Հանրապետության օրենքի 19.3 հոդվածի 1-ին մասի 10-րդ կետը, Հայաստանի Հանրապետության կառավարության 2002 թվականի օգոստոսի 15-ի N 1300-Ն որոշման 12-րդ կետի «դ» ենթակետը,

ՀՐԱՄԱՅՈՒՄ ԵՄ՝

1. Հաստատել «Դեղորայքից առաջացած լյարդի իդիոսինկրատիկ վնասման ախտորոշման և վարման կլինիկական ուղեցույցը»-ը՝ համաձայն Հավելվածի:
2. Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարի խորհրդական Արմեն Փարսադանյանին՝ սույն հրամանը հաստատումից հետո սեղմ ժամկետում ապահովել ուղեցույցի մուտքագրումը միասնական էլեկտրոնային առողջապահության համակարգ:
3. Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարության աշխատակազմի Հասարակայնության հետ կապերի բաժնի պետ Լ.Բաբախանյանին՝
Ապահովել սույն հրամանի տեղադրումը Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարության պաշտոնական կայքում:
4. Հայաստանի Հանրապետության բժշկական կազմակերպությունների տնօրեններին՝ սույն հրամանով հաստատված ուղեցույցը ընդունել ի գիտություն:
5. Սույն հրամանի կատարման հսկողությունը հանձնարարել Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարի տեղակալ Ս.Խաչատրյանին:

Լ.ԱԼԹՈՒՆՅԱՆ

ԴԵՂՈՐԱՅՔԻՑ ԱՌԱՋԱՑԱԾ ԼՅԱՐԴԻ ԻԴԻՈՍԻՆԿՐԱՏԻԿ ՎՆԱՍՄԱՆ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ԵՎ ՎԱՐՄԱՆ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑ

Ամփոփ տեսություն

Ուղեցույցը տրամադրում է դեղորայքից առաջացած լյարդի իդիոսինկրատիկ վնասման արդի միջազգային գիտաբժշկական տեղեկատվության վրա հիմնված ախտորոշիչ, բուժական և կազմակերպչական գործառույթների համալիր: Փաստաթղթի նպատակն է բարելավել մեծահասակ պացիենտների բուժման արդյունքները դեղորայքից առաջացած լյարդի իդիոսինկրատիկ վնասման դեպքում:

Մեթոդաբանություն

Սույն Ուղեցույցը մշակվել է Գաստրոէնտերոլոգների հայկական ասոցիացիայի անդամների կողմից: Փաստաթղթի հիմքն են հանդիսացել The American Journal of Gastroenterology ամսագրում 2014թ. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology կողմից հրատարակված «Ամերիկյան գաստրոէնտերոլոգիական կոլեգիայի կլինիկական ուղեցույց. դեղորայքից առաջացած լյարդի իդիոսինկրատիկ վնասման ախտորոշում և վարում»-ի (ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury) նյութերը: Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների արդյունքը որոշելիս հիմք են ընդունվել էությունների, գնահատման, զարգացման և հաշվարկման խմբի (GRADE) դասակարգումները: Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման

վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել Հայկական լյարդաբանական ասոցիացիայի կողմից (արձանագրությունը կցվում է):

Ուղեցույցը նախատեսված է թերապևտների, գաստրոէնտերոլոգների, ընտանեկան բժիշկների, վարակաբանների, ինչպես նաև առողջապահության կազմակերպիչների համար: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

Արդյունքներ

Հիմնվելով վերոնշյալ ապացուցողական մեթոդաբանության վրա՝ Ուղեցույցում լուսաբանվել են դեղորայքից առաջացած լյարդի իդիոսինկրատիկ վնասման սահմանումները, դասակարգումը, համաճարակաբանության, ախտորոշման, բուժական միջամտությունների և հանրային առողջապահության հիմնահարցերը: Առաջարկվել են ներդրման տարբերակները և աուդիտի ցուցանիշները:

Հետևություններ

Միջազգային փորձագետների մեծաքանակ խումբ եկել է համաձայնության դեղորայքից առաջացած լյարդի իդիոսինկրատիկ վնասման վարման բազմաթիվ կարևոր սկզբունքների վերաբերյալ: Չնայած այն փաստին, որ շատ խորհուրդներ ունեն թույլ ապացուցողական ուժ, այնուամենայնիվ, այս մեթոդաբանությամբ մշակված տեղեկատվությունը մեծ տարածվածությամբ և հնարավոր լուրջ բարդություններով պացիենտների բուժման արդյունքների բարելավման հիմքն է:

Հիմնական բառեր

Ապացուցողական բժշկություն, ուղեցույցներ, լյարդի վնասում, իդիոսինկրատիկ, դեղորայքի կողմնակի ազդեցություն, հանրային առողջապահություն, ախտորոշում, բուժում, սուր լյարդային անբավարարություն, դեղաբույսեր, սննդային հավելումներ:

Շահերի բախման հայտարարագիր և ֆինանսավորման աղբյուրներ

Պատասխանատու համակարգողի և աշխատանքային խմբի անդամների հայտարարագրերը կցվում են:

Ուղեցույցը չի կարող փոխարինել բժշկի որոշումներ ընդունելու հմտություններին՝ տվյալ կլինիկական իրավիճակում գտնվող անհատ պացիենտի վարման դեպքում: Խորհուրդների մեծամասնությունը կիրառելի է ինչպես առաջնային բուժօգնության օղակ դիմած անձանց, այնպես էլ ոչ ԻԹԲ-ում հոսպիտալացված պացիենտների համար:

Բովանդակություն

1. Նախաբան
2. Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն
3. Սահմանում և դասակարգում
4. Համաճարակաբանություն
5. Ախտորոշումը և պատճառի գնահատումը
6. Կանխատեսում/ կանխատեսական գործոններ
7. Դեղորայքի կրկնակի նշանակում
8. Բուժում
9. Հսկողություն
10. HDS- ի պատճառով լյարդի վնասում
11. DILI-ն CLD-ով պացիենտների մոտ
12. Ուղեցույցի ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ
13. Գրականության ցանկ
14. Հավելված. Ապացույցների որակի դասակարգում

Հապավումներ

ԴԱԼԻ կամ DILI - դեղորայքից առաջացած լյարդի իդիոսինկրատիկ վնասվածք, drug-induced liver injury

HDS - դեղաբույսեր և սննդային հավելումներ

APAP - ացետամինոֆեն

DILIN – ԱՄՆ. Դեղորայքով պայմանավորված լյարդի վնասվածքների ցանց

RUCAM - Ռուսել Ուքլաֆի Պատճառականության գնահատման մեթոդ

ԱԼՏ – ալանինամինատրանսֆերազ

ԱՍՏ – ասպարտատամինատրանսֆերազ

AIH – աուտոիմուն հեպատիտ

HCV – հեպատիտ C վիրուս

HBV – հեպատիտ B վիրուս

HEV - հեպատիտ E վիրուս

RNA - ռիբոնուկլեինաթթու

EBV – Էպիշտեյն-Բարի վիրուս

CMV - ցիտոմեգալովիրուս

CLD, ԼԽՀ – լյարդի քրոնիկական հիվանդություն

Նախաբան

Դեղորայքի պատճառով լյարդի վնասումը (DILI) ամենաբարդ խանգարումներից մեկն է: Ախտանիշների և վնասող գործոնների հոծ բազմազանությունը, ինչպես նաև օբյեկտիվ հետազոտությունների բացակայությունը հատկապես են բարդացնում դրա ախտորոշման ու վարման գործընթացը: Չնայած դրա ցածր հաճախականությանը ընդհանուր ազգաբնակչության շրջանում, գաստրոէնտերոլոգները պետք է մշտապես հաշվի առնեն DILI-ի հավանականությունը լյարդի անբացատրելի սուր և քրոնիկական վնասման դեպքում, ինչպես նաև որոշակի գաստրոէնտերոլոգիական դեղամիջոցներ նշանակելիս (օրինակ, ազաթիոպրին, հակա- ուռուցքային, նեկրոզի գործոնի

դեղամիջոցներ, սուլֆանիլամիդներ) (7,8): Դեղաբույսերից և սննդային հավելումներից շատերը (HDS) կարող են DILI առաջացնել, հետևաբար, դրանք պետք է համարվեն DILI-ի զարգացման պատճառ:

Հակամանրէային նյութերը, դեղաբույսերը և սննդային հավելումներն ամենատարածված թերապևտիկ դասերն են, որոնք Արևմտյան երկրներում DILI-ի առաջացման պատճառ են դառնում: DILI-ն հազվադեպ ախտորոշում է, ուստի, անամնեզը և մրցակցային էթիոլոգիաների մանրակրկիտ և ուշադիր հետազոտումը չափազանց կարևոր են ճիշտ ժամանակին ախտորոշման համար: Այս կլինիկական ուղեցույցում հեղինակները ներկայացնում են DILI-ի ախտորոշման և վարման ապացույցների վրա հիմնված մոտեցումը՝ հատուկ շեշտադրելով դեղաբույսերով և սննդային հավելումներով պայմանավորված և նախկինում առկա լյարդային հիվանդությամբ տառապող անհատների մոտ արձանագրվող DILI-ն:

Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն

Հեղինակային խումբը գործնական ուղեցույցը մշակել է՝ փաստերի վրա հիմնված մոտեցում կիրառելով: Մեր կողմից օգտագործվել են հետևյալ ռեսուրսները.

1. Տվյալ թեմայի վերաբերյալ վերջերս հրատարակված համաշխարհային գրականության պաշտոնական դիտարկում և վերլուծություն (Medline որոնում մինչև 2017-ի մայիսը).
2. Ամերիկյան Թերապևտների կոլեգիայի առողջապահական պրակտիկայի գնահատման ձեռնարկ և նախագծող գործնական ուղեցույց.
3. Ամերիկյան Գաստրոէնտերոլոգիական կոլեգիայի ուղեցույց.
4. Հեղինակների և անկախ դիտորդների փորձն իդիոսինկրատիկ DILI-ի վերաբերյալ:

Սույն խորհուրդները, որոնք նախատեսված են թերապևտների և այլ բժիշկ մասնագետների համար, առաջարկում են DILI-ի ախտորոշման և վարման նախընտրական մոտեցումներ: Դրանք ճկուն լինելու միտում ունեն և պետք է հարմարեցվեն անհատ պացիենտների համար կիրառվելիս: Առաջարկությունները հնարավորինս հիմնված են ապացույցների վրա, երբ նման ապացույցներ չկան, խորհուրդների հիմքում հեղինակների կոնսենսուսային կարծիքն է:

Առկա ապացույցներն առավել լիակատար բնութագրելու նպատակով, աշխատանքային խումբն ընդունել է Խորհուրդների գնահատման, զարգացման և հաշվարկման խմբի (GRADE) դասակարգումները՝ չնչին փոփոխություններով /Տես՝ Հավելված/։ Խորհուրդների արդյունավետությունն այս համակարգում դասակարգվում է որպես ուժեղ կամ պայմանական։ Ուժեղ կամ պայմանական խորհուրդներին աջակցող ապացույցների որակը բնորոշվում է որպես՝ բարձր, չափավոր, ցածր կամ չափազանց ցածր [1]։ Սույն գործնական ուղեցույցը նախատեսված է կլինիցիստների համար, իսկ շահագրգիռ ընթերցողներին խորհուրդ ենք տալիս ուսումնասիրել վերջին տարիներին հրատարակված մի շարք համապարփակ ամփոփիչ վերլուծությունները [2-6]։

Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքներն իրականացվել են ըստ ADAPTE մեթոդաբանության՝ միջմասնագիտական աշխատանքային խմբի անդամների առերես հանդիպումների և հեռահար շփումների միջոցով։ Ուղեցույցի դրույթների վերաբերյալ ապահովվել է աշխատանքային խմբի բոլոր անդամների կոնսենսուս։ Սույն Ուղեցույցը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց։

Սահմանում և դասակարգում

Դեղորայքի պատճառով առաջացած լյարդի իդիոսինկրատիկ վնասվածքը (այսուհետ ԴԱԼԻ կամ DILI) հազվադեպ հանդիպող անբարենպաստ դեղորայքային ռեակցիա է, որը կարող է հանգեցնել դեղնուկի, լյարդային անբավարարության և նույնիսկ մահվան։ Սույն ուղեցույցում “DILI” եզրույթը վերաբերում է իդիոսինկրատիկ լյարդի վնասվածքին HDS-ից, ինչպես նաև դեղատոմսով կամ առանց դեղատոմսի վաճառվող դեղամիջոցներին։

DILI-ի տարածված և օգտակար նկարագիրներից մեկն է դրա դասակարգումը ներհատուկ և իդիոսինկրատիկ տիպերի։ Առաջինը վերաբերում է դեղամիջոցներին, որոնք ընդունակ են կանխատեսելիորեն լյարդի վնասվածք առաջացնել մարդկանց կամ կենդանիների մոտ, երբ տրվում են բավականին մեծ չափաբաժիններով։ Ացետամինոֆենը (APAP), հավանաբար, ամենահայտնի և լայնորեն օգտագործվող դեղամիջոցներից է, որն առաջացնում է ներհատուկ DILI։ Իդիոսինկրատիկ DILI-ն ավելի քիչ տարածված է, առաջանում է միայն զգայուն անհատների մոտ, ավելի քիչ է կապված չափաբաժնի հետ և ավելի բազմազան է իր դրսևորումներով։

Վերջին տվյալներն սկսել են որոշ չափով վերացնել այդ երկու տիպերի միջև հստակ տարբերությունը, այնուամենայնիվ, դրանք մնում են օգտակար կոնցեպտուալ պարադիգմ: APAP-ով զարգացած DILI-ի կլինիկական պատկերը համեմատաբար հեշտ է ճանաչել: APAP-ի հեպատոտոքսիկության ախտաբանական և թերապևտիկ ուղեցույցները հստակ հիմնավորված են [9-11]: Հետևաբար, այս ուղեցույցը սահմանափակված է իդիոսինկրատիկ DILI-ի ավելի լայն բազմազանությամբ, որն ավելի դժվար է ախտորոշել և բուժել: Ի հավելումն, վնասվածքն՝ ըստ վնասվածքի գաղտնի վիճակի պատկերի (օրինակ, *R* -արժեք), մահացության ռիսկի (Հայի Օրենքը) [5,12], և ելքի (վերացում՝ ընդդեմ քրոնիկականի) բնութագրելը խիստ կարևոր է DILI-ի ախտորոշման և վարման համար:

Համաճարակաբանություն

DILI-ի գենետիկական ռիսկի գործոնների վերաբեյալ մեր տեսլականը դեռ գտնվում է սաղմնային փուլում. զանազան դեղամիջոցների հետ հայտնի գենետիկական կապերը նկարագրելն այս կլինիկական պրակտիկ ուղեցույցի սահմաններից դուրս է (2): Ոչ գենետիկական ռիսկի գործոնները կարող են լինել տվյալ մարդու հետ կապված, շրջակա միջավայրի գործոններ, կամ էլ կարող են քիմիական նյութի համար յուրահատուկ բնույթ ունենալ:

DILI-ի պատճառները երեխաների և չափահասների մոտ զանազան են և տարբերվում են՝ կախված դեղորայքի նշանակման ցուցումներից: Տարիքը կարող է զգայունություն առաջացնել DILI-ի հանդեպ՝ դեղի առանձնահատկությունից ելնելով: Օրինակ, դեղամիջոցը, որը ներգործություն ունի կենտրոնական նյարդային համակարգի վրա, ինչպես նաև հակամանրէային դեղամիջոցները, DILI-ի ամենատարածված պատճառներից են մանկահասակների մոտ: Պարզվում է, որ երեխաներն զգայուն են լյարդի վնասվածք առաջացնող վալպրոատի հանդեպ, և գտնվում են ասպիրինից առաջացող Ռեյի համախտանիշի բարձր ռիսկային գոտում: Թեև պրոպիլթիոուրացիլը կարող է DILI առաջացնել բոլոր տարիքային խմբերում, երեխաներն առավել զգայուն են դրանից առաջացած ծանր և մահացու հեպատոտոքսիկության հանդեպ [13,14]: Տարիքի հետ մեկտեղ, լյարդի վնասվածքի ռիսկն առավել բարձրանում է մի շարք դեղամիջոցների հետևանքով, ինչպիսիք են՝ իզոնիազիդը, ամոքսիցիլին-կլավուլանատը և նիտրոֆուրանտոինը (15):

Որևէ հիմք չկա ենթադրելու, որ կանայք գտնվում են բոլոր պատճառներից առաջացած DILI-ի ավելի բարձր ռիսկային գոտում (այսինքն՝ յուրաքանչյուր դեղամիջոցից առաջացած DILI), սակայն գտնվում են լյարդի վնասվածքներ առաջացնող որոշակի դեղամիջոցների բարձր ռիսկային խմբում, ինչպիսիք են՝

մինոցիկլինը, մեթիլդոպանը, դիկլոֆենակը, նիտրոֆուրանտոինը և նևիրապինը: Մինոցիկլինից, մեթիլդոպանից, դիկլոֆենակից և նիտրոֆուրանտոինից առաջացած DILI-ն աուտոիմուն հեպատիտ հիշեցնող քրոնիկական հեպատիտ է, որով առավելապես կանայք են հիվանդանում: Նևիրապինի հետևանքով հեպատոտոքսիկությունը նույնպես ավելի տարածված է կանանց շրջանում և, հատկապես, առավել շատ CD4+ բջիջների քանակ ունեցող պացիենտների շրջանում [5]:

DILI-ն հղի կանանց մոտ հազվադեպ է սուր լյարդային վնասվածքի պատճառ լինում, ինչը, հավանաբար, պայմանավորված է ընդհանուր առմամբ նրանց դեղամիջոցների հազվադեպ նշանակումով: Ապացույց չկա ենթադրելու, որ հենց հղիությունը կարող է բարձրացնել որևէ դեղամիջոցի հետևանքով DILI-ի հանդեպ զգայունությունը, բացի տետրացիկլինից: Բարձր չափաբաժնով ներերակային նշանակմամբ տետրացիկլինը դասական գրականության մեջ նկարագրված է որպես հղիների մոտ DILI առաջացնող դեղամիջոց, բայց զարգացած երկրներում տետրացիկլինը ներերակային հազվադեպ են նշանակում [2,4,5]: Հղիների մոտ DILI-ի տարածված պատճառներից են հակահիպերտենզիվ դեղամիջոցները, ինչպիսիք են մեթիլդոպանը և հիդրալազինը, հակամանրէային, այդ թվում, հակառետրովիրուսային միջոցները և պրոպիլթիոուրացիլը:

Չնայած, կենդանիների վրա կատարված փորձերը բացահայտել են, որ շաքարային դիաբետը բարձրացնում է որոշակի քիմիական միացություններից (օրինակ, APAP) առաջացող լյարդի տոքսիկ վնասվածքի հանդեպ զգայունությունը, գոյություն չունի որևէ ապացույց, որ դիաբետը մարդկանց մոտ ընդհանրապես բարձրացնում է բոլոր պատճառներով պայմանավորված DILI-ի ռիսկը: Ընտրված քիմիական միացություններով՝ մեթոտրեքսատով և հակատուբերկուլոզային դեղորայքով պայմանավորված լյարդի վնասվածքը կարող է ավելի հաճախ հանդիպել դիաբետով տառապող պացիենտների մոտ: ԱՄՆ-ի Դեղորայքով պայմանավորված լյարդի վնասվածքի ցանցի (DILIN) նախնական զեկույցը բացահայտում է, որ դիաբետը կախված չէ DILI-ի ծանրությունից (հնարավոր հարաբերությունը՝ 2.69; 95% CI=1.14–6.45) [16]:

Ալկոհոլի օգտագործումը ևս ներառված է որպես պատճառականությունը գնահատելու տարրերից մեկը՝ պատճառականության գործիք հանդիսացող Ռուսել Ուկլաֆի Պատճառականության գնահատման մեթոդում (RUCAM) (17,18) գոյություն չունի որևէ ապացույց ենթադրելու համար, որ ալկոհոլի մշտական ընդունումը ռիսկային գործոն է բոլոր պատճառներով պայմանավորված DILI-ի համար: Այնուամենայնիվ, ալկոհոլի չարաշահումը DILI առաջացնող ռիսկային գործոն է՝

որոշակի քիմիական միացություններով պայմանավորված, ինչպիսիք են APAP-ը, մեթոտրեքսատը և իզոնիազիդը: Դեղատուփում առկա ներդիրն արգելում է ալկոհոլի զգալի քանակ ընդունող անհատներին դուրքսետին ընդունել, թեև չկան հրատարակված տվյալներ, որոնք ցույց են տալիս, որ ալկոհոլիզմը մեծացնում է դուրքսետինի հեպատոտոքսիկության վտանգը:

Դեղամիջոցների միջև փոխազդեցությունները և բազմազան դեղերի միաժամանակ նշանակումը /պոլիֆարմացիա/ հաճախ են վկայակոչվել որպես DILI-ի ռիսկի գործոններ, թեև քիչ են ապացույցները, որ դրանք մեծացնում են բազմապատճառային DILI-ի ռիսկը: Սակայն, դեղամիջոցների փոխազդեցությունը կարող է ավելացնել DILI-ի ռիսկը՝ հակատուբերկուլոզային և վալպրոատի նման հակակոնվուլսանտ դեղամիջոցներից:

Եզրակացություն

- Չնայած գրականությունում նկարագրված են մի շարք ռիսկի գործոններ՝ կապված տվյալ անհատի, շրջակա միջավայրի և քիմիական նյութի հետ, սակայն հիմքեր չկան ենթադրելու, որ դրանք բոլոր պատճառներից DILI -ի զարգացման գլխավոր ռիսկի գործոններ են հանդիսանում:
- Որոշակի գործոններ, ինչպիսիք են տարիքը, սեռը և ալկոհոլի օգտագործումը, կարող են բարձրացնել DILI-ի ռիսկը՝ որոշ դեղամիջոցների համար հատուկ կերպով:

Ախտորոշումը և պատճառի գնահատումը

DILI-ն մնում է բացառման ախտորոշում, որը հիմնված է, նախևառաջ, մանրամասն անամնեզի և արյան հետազոտությունների, լյարդի և լեղուղիների ռադիոլոգիական հետազոտությունների և լյարդի բիոպսիայի խելամիտ կիրառման վրա: Կլինիցիստի համար մատչելի ախտորոշման ալգորիթմները հիմնված են կլինիկական միավորների համակարգերի վրա [17–19]: Չնայած, որ դրանք կարող են օգնել կլինիցիստին՝ կազմել անամնեզը և թեստավորումը, ապահովելով ախտորոշիչ շրջանակը, սակայն դրանցում պակասում է պարզորոշությունը և ապացուցված ճշգրտությունը: Վերջերս հրատարակվել են DILI -ի ախտորոշման համար պահանջվող նվազագույն տվյալները [20]:

Անամնեզը և ֆիզիկական զննումը:

DILI-ի ժամանակ մանրակրկիտ անամնեզի կարևորությունը դժվար է գերազնահատել: Դեղորայքի ընդունման և լյարդի կենսաքիմիական խանգարումների սկզբի և ընթացքի ճշգրիտ պատմությունը վճռորոշ դեր ունի:

Սովորաբար, DILI-ի երևույթներն սկսվում են նոր դեղամիջոցի մեկնարկին հաջորդող առաջին 6 ամսվա ընթացքում, թեև կան բացառություններ: Որոշ միացություններ կարող են հակվածություն առաջացնել DILI-ի ավելի երկարատև գաղտնի ընթացքից հետո (օրինակ, նիտրոֆուրանտոին, մինոցիկլին, ստատիններ): Անամնեզ կազմելուն մեծապես նպաստում է հաճախակի և հազվադեպ DILI առաջացնող դեղերի իմացությունը: Ընդհանուր առմամբ, հաճախակի զեկուցվող դեղերից են հակաբիոտիկները և հակաէպիլեպտիկները, կազմելով DILI-ի բոլոր դեպքերի $>60\%$, իսկ հակահիպերտենզիվ և դիաբետիկ դեղամիջոցներն այդ առումով ավելի քիչ են [2,4-6,16]: Ավելանում են զեկույցները HDS-ից առաջացած DILI-ի վերաբերյալ, հետևաբար, HDS-ի սպառման վերաբերյալ մանրակրկիտ հարցադրումները վճռորոշ դեր ունեն [2,3,21]:

Ձեռք բերված գիտելիքները DILI-ի հազվադեպ կամ վերջերս գրանցված դեպքերի վերաբերյալ ավելի տազնապալի են: Սննդի և դեղամիջոցների վերահսկողության վարչությունը (FDA) հավանություն է տվել միջին հաշվով 90 դեղամիջոցի տարեկան կտրվածքով, 2007-ից մինչև 2011թթ. [22]: DILI -ի դեպքերի մասին զեկույցները հրատարակվել են ընդհանուր բժշկական, թունաբանական, դեղաբանական և գաստրոէնտերոլոգիական ամսագրերում և տարբերվում են որակային առումով [20]: Վերջերս Դիաբետի, մարսողության և երիկամային հիվանդությունների ազգային ինստիտուտը (NIDDK) և Բժշկագիտության ազգային գրադարանը թողարկել են *LiverTox* անվանմամբ (<http://www.livertox.nih.gov/>) անվճար օգտակար առցանց DILI ռեսուրսը, որը պարունակում է 600-ից ավելի դեղամիջոցների վերաբերյալ մանրամասն տեղեկատվություն և պարբերաբար թարմացվում է [23]:

Ախտորոշիչ գնահատում. լաբորատոր և գործիքային հետազոտություններ:

DILI-ի ախտորոշումը կատարվում է դիմելու պահին ըստ լյարդի վնասվածքի տիպի: *R*-արժեքը սահմանված է որպես շիճուկի ԱՏՏ/նորմայի վերին սահման (ULN)՝ բաժանած շիճուկի հիմնային ֆոսֆատազի/ULN: Ըստ ընդհանուր համաձայնության, $R \geq 5$ -ը սահմանվում է որպես լյարդաբջջային DILI, $R < 2$ ՝ խոլեստատիկ DILI, իսկ $2 < R < 5$ սահմանվում է որպես “խառը տիպի” DILI: Լյարդի վնասվածքի մոդելը հնարավորություն է տալիս կենտրոնանալ տարբերակված ախտորոշման և հետագա հետազոտման վրա: Այնուամենայնիվ, միևնույն դեղամիջոցը կարող է առաջացնել տարբեր լաբորատոր պրոֆիլներ և կլինիկական նշաններ DILI-ով պացիենտի մոտ:

Սուր լյարդաբջջային վնասվածքի տարբերակիչ ախտորոշումը ներառում է

սուր վիրուսային հեպատիտը, աուտոիմուն հեպատիտը, լյարդի իշեմիկ վնասվածքը, սուր Բադ-Կիարիի համախտանիշը և Վիլսոնի հիվանդությունը:

Սուր հեպատիտ C և սուր հեպատիտ E ինֆեկցիաները հայտնի են որպես DILI-ի քողարկիչներ: Սուր հեպատիտ C ախտորոշումը կարող է բարդ լինել, քանի որ հակա-հեպատիտ C վիրուսի (HCV) հակամարմինները կարող են ի սկզբանե բացասական լինել: DILIN Հեռանկարային ուսումնասիրության առաջին զեկույցում սուր հեպատիտ C ինֆեկցիան նմանվում էր DILI-ի դեպքերի 1.3%-ին, հանգեցնելով առաջարկությունների, որպեսզի սուր հեպատիտ C ինֆեկցիան HCV RNA թեստի միջոցով բացառվի DILI կասկածով պացիենտների մոտ (16): Մյուս հրատարակված DILIN զեկույցը բացահայտել էր, որ DILI կասկածով անհատների 3%-ի մոտ հակա-հեպատիտ E IgM անալիզը դրական է, և հանգել էին եզրակացության, որ սուր հեպատիտ E ինֆեկցիայի շճաբանական անալիզը պետք է իրականացվի DILI-ի կասկածով պացիենտների մոտ, հատկապես, երբ կլինիկական նշանները համատեղելի են սուր վիրուսային հեպատիտի հետ (24):

Սուր հեպատիտ E ախտորոշումը կարող է կատարվել ամենաարագ կերպով ստուգելով IgM հակա-հեպատիտ E վիրուսի հակամարմինները, ներկայումս առկա թեստերի հուսալիությունը բարձր չէ [25]: Այս հետազոտությունն արդարացված է ակնհայտ ռիսկի գործոններով դեպքերի համար (օրինակ, ճանապարհորդություն դեպի էնդեմիկ տարածք, որտեղ մինչթեստային հավանականությունը կարող է բարձրացնել թեստի արդյունավետությունը և կանխորոշման արժեքը: Սուր ցիտոմեգալովիրուսային, Էփշտեյն-Բարի վիրուսային և հերպես սիմպլեքս վիրուսային ինֆեկցիաները կարող են երբեմն դրսևորվել լյարդի կենսաքիմիական ցուցանիշների բարձրացմամբ, չնայած, որ այդպիսի սուր ինֆեկցիայով պացիենտների մոտ լինում են բնորոշ ուղեկցող համակարգային դրսևորումներ, ինչպիսիք են լիմֆադենոպաթիան, ցանր և ատիպիկ լիմֆոցիտների առկայությունը:

Աուտոիմուն հեպատիտը պետք է դիտարկվի DILI-ի բոլոր դեպքերի տարբերակված ախտորոշման ցանկում և փաստացի հայտնի է, որ որոշ դեղամիջոցներ աուտոիմունանման DILI առաջացնելու բարձր հակվածություն ունեն (օրինակ, մինոցիկլինը, նիտրոֆուրանտիոնը): Շիճուկային հակամարմինները (հակակորիզային և հակա-հարթ մկանային հակամարմինները) և IgG մակարդակները պետք է ռուտին կերպով ստուգվեն, լյարդի բիոպսիան կարող է դիտարկվել ընտրված դեպքերում: Այդ հակամարմինների ցածր մակարդակները (օրինակ, 1:80-ից ցածր տիտրերը) արդյունավետ չեն տարբերակված ախտորոշման ժամանակ, քանզի չափահասների մոտ 30%-ը, հատկապես, կանայք, կարող են ունենալ այդպիսի դրական հակամարմիններ [26]:

Չնայած, այն հազվադեպ է պատահում, բայց հարկ է կատարել Վիլսոնի հիվանդության սքրինինգ՝ շիճուկային ցեռուլոպլազմինի մակարդակով, մասնավորապես, 40 տարեկանից երիտասարդ պացիենտների մոտ: Ընդհանուր առմամբ, նորմալ կամ բարձր մակարդակների դեպքում դադարեցվում է հետագա զննությունը, բայց ցեռուլոպլազմինը սուր փուլի ռեակտանտ է և կարող է կեղծ նորմալ կամ բարձր մակարդակներ ցուցաբերել սուր հեպատիտի դեպքում: Երբ կասկածը մնում է կամ ցեռուլոպլազմինի մակարդակը ցածր է լինում, այլ հետազոտություններ, ինչպիսիք են 24 ժ. մեզում պղնձի որոշումը, ճեղքային լույսով աչքի զննումը՝ Կայզեր- Ֆլեշերի օղակների համար, շիճուկի պղնձի մակարդակի, ինչպես նաև ABC B7 գենի գենետիկ թեստերը ցուցված են Ուիլսոնի հիվանդության ախտորոշման համար [27]: Բադ-Կիարիի համախտանիշը կարող է երբեմն նմանակել DILI-ի ախտանշանները, հետևաբար՝ այն պիտի դիտարկվի, հատկապես, եթե առկա են ցավոտ հեպատոմեգալիան և/կամ ասցիտը:

Խոլեստատիկ DILI-ի կասկածով անհատների մոտ այլ էթիոլոգիաներն իրենց բնույթով պանկրեատոբիլիար են և կարող են լինել արտա- կամ ներլյարդային: Արտալյարդային էթիոլոգիաները, ինչպիսիք են խոլեդոխոլիթիազը կամ չարորակ գոյացությունները (օրինակ, պանկրեատոբիլիար կամ լիմֆոմա) կարող են արագ բացահայտվել որովայնային մագնիսառեզոնանսային տոմոգրաֆիայով: Սակայն, տարբեր ներլյարդային էթիոլոգիաները, որոնք կրկնօրինակում են DILI-ն, պետք է բացառվեն մանրակրկիտ անամնեզի և ֆիզիկական հետազոտման (սեպսիս, ամբողջական պարենտերալ սնուցում, կամ սրտային անբավարարություն), շճաբանական (հակամիտոքոնդրիալ հակամարմին՝ առաջնային բիլիար խոլանգիտի համար) կամ ռադիոլոգիական (ինֆիլտրատիվ ախտահարումներ կամ սկլերոզացնող խոլանգիտ) մեթոդներով: Էնդոսկոպիկ ռետրոգրադ խոլանգիոգրաֆիայի դերը DILI կասկածով անհատների մոտ մեծապես սահմանափակվում է այնպիսի դեպքերով, երբ ռուտին ռադիոլոգիական հետազոտությունն ի զորու չէ վստահաբար բացառել լեղուղիների ներմղված քարերի առկայությունը կամ առաջնային սկլերոզային խոլանգիտը:

Ախտորոշիչ գնահատում. լյարդի բիոպսիա:

Լյարդի բիոպսիան պարտադիր ստուգում չէ DILI-ն գնահատելիս: DILIN ռեգիստրի առաջին 300 դեպքերում <50%-ն անցել էին լյարդի բիոպսիա [14]: DILIN-ի դեպքերում վնասումն ավելի ծանր էր՝ ուղեգրման և ներառման չափանիշների ազդեցության հետևանքով: Ենթադրաբար, ավելի թեթև ախտահարումների դեպքում բիոպսիայի տոկոսն ավելի ցածր կլինի: Այնուամենայնիվ, բիոպսիայի

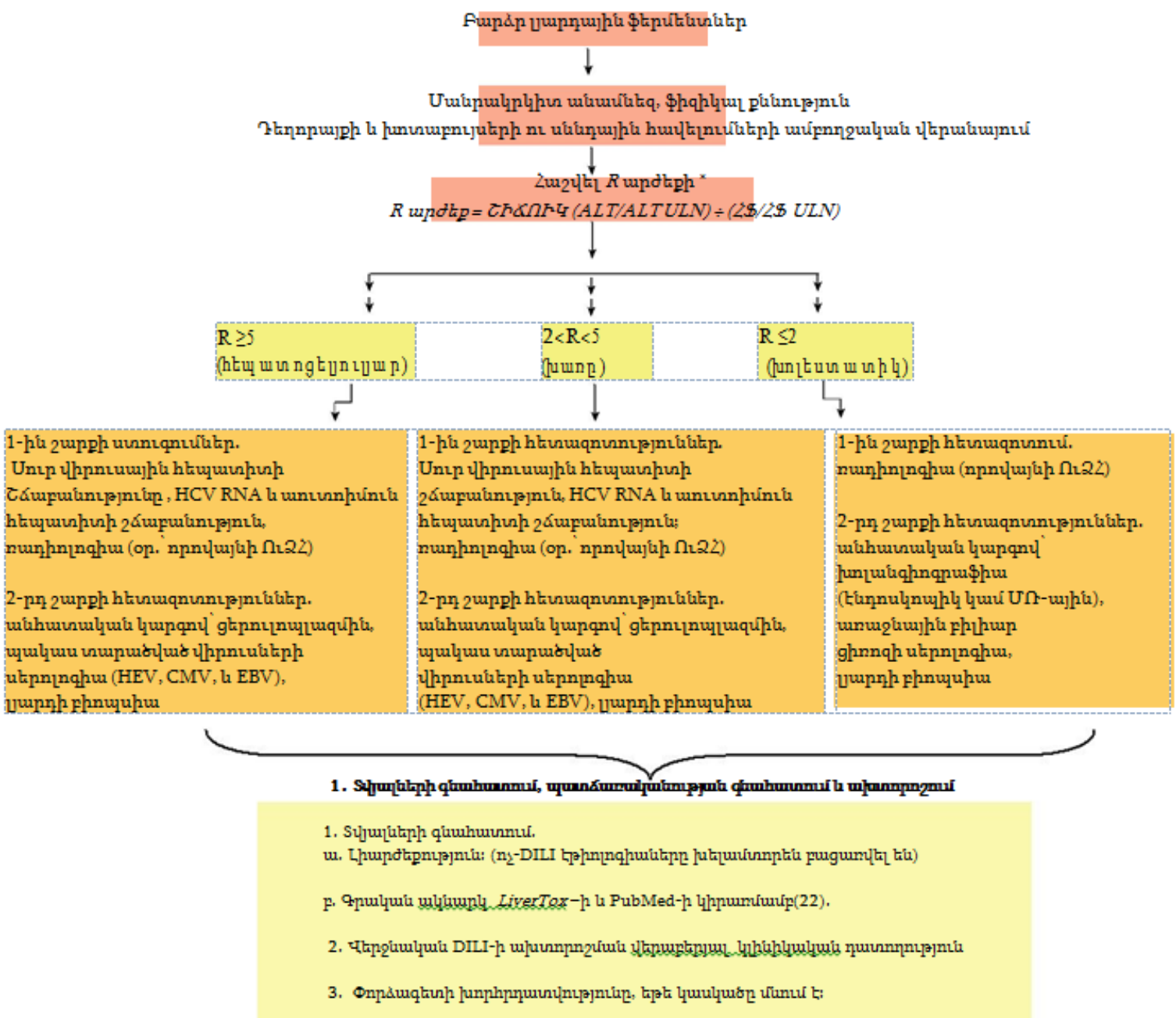
տվյալները կարող են օգտակար և նույնիսկ ախտորոշիչ լինել DILI-ի կասկածով որոշ դեպքերում: DILI-ի բազմաթիվ հյուսվածաբանական տվյալների մանրակրկիտ վերլուծությունը սույն ուղեցույցի սահմաններից դուրս է: Եվ այսպես, DILIN Հեռանկարային ուսումնասիրության վերջին զեկույցն ապահովում է լավ սահմանված DILI-ով պացիենտների մեծ խմբից ստացված բիոպսիայի ծավալուն բնութագրեր (28): Այլ նկարագրերը նույնպես առկա են [2,4,29]: Սակայն այն հաճախականությունը, որով լյարդի բիոպսիան միանշանակ ախտորոշում է DILI-ն, ցածր է: Բիոպսիան սովորաբար լրացնում է հետազոտության այլ մեթոդները՝ ավելի շուտ առաջարկելով մեկ այլ ախտորոշում կամ բացառելով դրա մրցակցայինը, քան հայտնաբերելով «դասագրքային» DILI վնասվածքը:

Կան դեպքեր, երբ բիոպսիան կարող է խիստ հանձնարարվել, օրինակ, օգնության նպատակով տարբերակել աուտոիմուն հեպատիտը և DILI-ն: Ներկայիս աուտոիմուն հեպատիտի (AIH) ախտորոշման ալգորիթմները հյուսվածաբանություն են ներառում [24]: AIH-ը սովորաբար արձագանքում է իմունաընկճող թերապիային, բայց թերապիան հաճախ երկարատև է լինում և կողմնակի ազդեցության ռիսկեր է պարունակում [30,31]: Ուստի, բիոպսիան խորհուրդ է տրվում, եթե AIH-ը մնում է տարբերակված ախտորոշման ցանկում և, անշուշտ, եթե նախատեսվում է իմունաընկճող թերապիա: Այս առումով կարևոր է նշել, որ որոշ պացիենտների մոտ դեղորայքը խթանում է աուտոիմուն հեպատիտի զարգացումը: Այդ օրինակների մեծ մասում իմունաընկճող միջոցների ընդունումը կարող է ի վերջո դադարեցվել՝ առանց AIH-ի սրացումներ հրահրելու, մինչդեռ իդիոպաթիկ AIH-ով պացիենտների մեծամասնության մոտ սրացումներ կարձանագրվեն, երբ թերապիան դադարեցվի:

Ընդհանուր առմամբ, կենսաքիմիական խանգարումների կայունությունը իջեցնում է լյարդի բիոպսիայի շեմը: DILI-ի դեպքերի մեծ մասում լինում է լյարդի կենսաքիմիական ցուցանիշների կայուն անկում՝ ենթադրյալ «մեղավոր» դեղամիջոցը դադարեցնելուց հետո: Այս դիտարկումը հաճախ անվանում են “wash-out/լվացում” կամ “de-challenge/ ապամարտահրավեր” և DILI-ի ախտորոշիչ ալգորիթմներում այն հիմնական գործոն է [17–19]: Բարձրացումների կայունությունը նվազեցնում է DILI-ի կասկածը, այդպիսով ավելացնելով այլ ախտորոշումների հնարավորությունը, ինչպիսիք են՝ առաջնային սկլերոզացնող խոլանգիտը, աուտոիմուն հեպատիտը, առաջնային բիլիար խոլանգիտը, քաղցկեղը կամ գրանուլեմատոզ հեպատիտը: Սովորաբար խոլեստատիկ DILI-ն ապաքինման առավել շատ ժամանակ է պահանջում, քան լյարդաբջջայինը: Որոշումը, թե որքան սպասել մինչ բիոպսիա կատարելը, կայացվում է անհատական՝ յուրաքանչյուր դեպքի համար: Որոշ փորձագետներ կասկածելի են համարում դեղամիջոցի ընդունման դադարումից 30 օր հետո ULS ամենաբարձր արժեքի 50%-ով անկման

բացակայությունը DILI-ի ախտորոշման հավանականությունը նվազեցնող փաստը [17,18]: Մյուսները դադարեցումից հետո ԱԼՏ նշանակալի նվազեցման համար շեմային ժամանակ են համարում 60 օրը [19]: Խոլեստատիկ վնասման համար հիմնային ֆոսֆատազի կամ բիլիռուբինի զգալի անկումը (>50% անկում ամենաբարձր-ULN կամ մինչև ULN-ի կրկնապատիկից պակաս անկում) 180 օրում համարվում է նշանակալի: Գոյություն չունեն հեռանկարային հետազոտություններ, որոնք կուտանասիրեին բիոպսիայի արդյունավետությունն այդ շեմային մակարդակների հիման վրա: Սակայն խելամիտ է դիտարկել բիոպսիան 60 օրվա ընթացքում չլուծված սուր լյարդաբջջային և 180 օրվա ընթացքում՝ խոլեստատիկ DILI-ի դեպքում: Ավելի վաղ բիոպսիան անշուշտ արդարացված է, եթե լյարդի կենսաքիմիական ցուցանիշները շարունակաբար բարձրանում են, հատկապես, եթե զարգանում են լյարդային անբավարարության որևէ նշաններ: Դրան հակառակ, եթե կենսաքիմիական ցուցանիշները նվազելու միտում ունեն, թեև դանդաղորեն, ապա լյարդի բիոպսիայի հապաղումն արդարացված է: DILI-ն նաև կարող է հանգեցնել քրոնիկական ախտահարման, օրինակ, անհետացող լեղածորանի համախտանիշի: Եթե առկա է դրա կասկածը, ապա լյարդի բիոպսիան ցուցված է՝ ախտորոշիչ և կանխորոշիչ նպատակներով:

Երբեմն լյարդի բիոպսիան կարող է անհրաժեշտ լինել, երբ կլինիկորեն անհրաժեշտ է ենթադրյալ պատճառ հանդիսացող դեղորայքի օգտագործման շարունակումը կամ վերսկսումը: Հրատարակվել են բիոպսիայի ուղեցույցները երկարատև մետոտրեքսատ ստացող պացիենտների համար (32,33): Այլ դեղամիջոցների կլինիկական անհրաժեշտությունը (օրինակ, իզոնիազիդ, քիմիաթերապիայի դեղամիջոցներ) նույնպես կարող է խիստ լինել և բիոպսիան կարող է օգնել սահմանել դեղը վերսկսելու ռիսկը: Մետոտրեքսատից առաջացած ֆիբրոզի և ճարպային վերափոխման հյուսվածաբանական գնահատման համար ընդունված է Ռենիգլի դասակարգման համակարգը (34): Այլ դեղամիջոցների համար ռիսկի գնահատումը սովորաբար հիմնված է նեկրոզի և ֆիբրոզի աստիճանի գնահատման վրա: Լյարդային էոզինոֆիլների և նեկրոզի ավելի ցածր աստիճանի առկայությունը կապված են եղել ապաքինման ավելի մեծ հավանականության հետ DILIN-ում և այլ դեպքերի շարքում (28,35) (Նկար 1):



Նկար 1. Կասկածելի դեղորայքով պայմանավորված լյարդի իդիոսինկրատիկ վնասումը գնահատելու համար (DILI) ալգորիթմ. R -արժեքի շեմային թվերը՝ 2 և 5, ծառայում են միայն որպես ուղեցույց: Որ ստուգումները և նրանց հերթականությունը պետք է հիմնվեն ամբողջական կլինիկական պատկերի վրա, ներառյալ ռիսկի գործոնները մրցակցային ախտորոշումների համար (օրինակ, վերջերս ուղևորությունը հեպատիտ E վիրուսի (HEV) էնդեմիկ տարածաշրջան), հարակից ախտանիշներ (օրինակ, որովայնային ցավեր, տենդ), և լաբորատոր զննումների ժամանակացույցը (այսինքն, R -արժեքը

կարող է փոխվել DILI-ի զարգացմանը զուգընթաց): ALT՝ ալանին ամինոտրանսֆերազ; Alk P՝ հիմնային ֆոսֆատազ; CMV՝ ցիտոմեգալովիրուս; EBV՝ Էփշտեյն –Բարի վիրուս; HCV՝ հեպատիտ C վիրուս; HSV՝ հերպես սիմպլեքս վիրուս; MR՝ մագնիսական ռեզոնանս; ULN՝ նորմայի վերին սահմանը:

Եզրակացություն

- Դեղամիջոցի ազդեցության և լյարդային փորձերի շեղման սկզբի վերաբերյալ պետք է հավաքել ճշգրիտ կլինիկական անամնեզ, երբ առկա է DILI-ի կասկած:
- DILI-ն բացառության ախտորոշում է և այսպիսով համապատասխան մրցակցային էթիոլոգիաները պետք է համակարգված բացառվեն:
- R-արժեքի հիման վրա DILI-ն կարող է դասակարգվել որպես լյարդաբջջային, խոլեստատիկ կամ խառը տիպի: Այս դասակարգումը թույլ է տալիս մրցակցող էթիոլոգիաների թեստավորումն իրականացնել համակարգային մոտեցմամբ:
- Լյարդի բիոպսիան կարող է օգնել հաստատել DILI-ի կլինիկական կասկածը, տրամադրել կարևոր ինֆորմացիա հիվանդության ծանրության վերաբերյալ, ինչպես նաև օժանդակել լյարդի վնասման մրցակցային պատճառների բացառմանը:

Խորհուրդներ

1. Լյարդաբջջային կամ խառը տիպի DILI-ի կասկածով անհատների մոտ:

ա) Սուր վիրուսային հեպատիտը (A, B, և C) և աուտոիմուն հեպատիտը պետք է բացառել ստանդարտ շճաբանական և HCV RNA թեստերի միջոցով (արդյունավետ խորհուրդ, ապացույցի շատ ցածր մակարդակ):

բ) Սովորական հակա-հեպատիտ E վիրուսի IgM հետազոտությունը չի կարող առաջարկվել՝ ներկայումս հասանելի վաճառվող թեստերի կատարման անհասկանալի հատկանիշների պատճառով: Այնուամենայնիվ, այն պետք է դիտարկել բարձր կլինիկական կասկածի ենթատեքստում (օրինակ, վերջերս կատարված ուղևորություն դեպի էնդեմիկ տարածք) (պայմանական խորհուրդ, ապացույցի շատ ցածր մակարդակ):

գ) Սուր ցիտոմեգալովիրուսի, սուր Էփշտեյն-Բարի վիրուսի կամ սուր հերպես սիմպլեքս վիրուսային ինֆեկցիայի հետազոտությունները պետք է կատարվեն,

երթե դասական վիրուսային հեպատիտը հերքվել է կամ այնպիսի կլինիկական նշանները, ինչպիսիք են ատիպիկ լիմֆոցիտոզը և լիմֆադենոպաթիան, ենթադրում են այդպիսի պատճառներ (արդյունավետ խորհուրդ, ապացույցի շատ ցածր մակարդակ):

դ) Վիլսոնի հիվանդությունը և Բադ-Կիարիի համախտանիշը պետք է դիտարկվեն, եթե առկա է դրանց կլինիկական համապատասխանությունը (արդյունավետ խորհուրդ, ապացույցի ցածր մակարդակ):

2. Խոլեստատիկ DILI-ի կասկածով անհատների մոտ:

ա) Որովայնի հետազոտությունը (ուլտրաձայնային կամ համակարգչային տոմոգրաֆիկ հետազոտություն) պետք է կատարել բոլոր դեպքերում՝ բացառելու համար լեղուղիների պաթոլոգիան և ինֆիլտրատիվ գործընթացները (արդյունավետ խորհուրդ, ապացույցի ցածր մակարդակ):

բ) Առաջնային բիլիար խոլանգիտի շճաբանական հետազոտությունը պետք է սահմանափակել այն պացիենտների դեպքերով, ովքեր չունեն ակնհայտ լեղուղիների պաթոլոգիայի վկայություն՝ որովայնի ռադիոլոգիական մեթոդներով (արդյունավետ խորհուրդ, ապացույցի ցածր մակարդակ):

գ) Էնդոսկոպիկ ռետրոգրադ խոլանգիոգրաֆիան պետք է սահմանափակել այն դեպքերով, երբ սովորական ռադիոլոգիան անկարող է բացառել ներհրված խոլեդոխի քարերի առկայությունը, առաջնային սկլերոզացնող խոլանգիտը կամ պանկրեատոբիլիար չարորակ գոյացությունները (արդյունավետ խորհուրդ, ապացույցի շատ ցածր մակարդակ):

3. Երբ է անհրաժեշտ լյարդի բիոպսիան:

ա) Լյարդի բիոպսիա պետք է կատարել, եթե աուտոիմուն հեպատիտը մնում է մրցակցող էթիոլոգիա և, եթե նախատեսվում է իմունաընկճող թերապիա (արդյունավետ խորհուրդ, ապացույցի ցածր մակարդակ):

բ) Լյարդի բիոպսիան կարող է անհրաժեշտ լինել հետևյալ դեպքերում.

- Եթե կենսաքիմիական ցուցանիշների կամ լյարդի ֆունկցիայի վատթարացումը դիտվում է նույնիսկ չնայած կասկածելի մեղավոր դեղամիջոցի ընդունման դադարեցմանը (Ուժեղ խորհուրդ, ապացույցի շատ ցածր մակարդակ):
- Եթե ալանին ամինատրանսֆերազի ամենաբարձր մակարդակը չի նվազել $>50\%$ -ով՝ մեկնարկից հետո 30–60-րդ օրը հեպատոքջջային DILI-ի դեպքերում, կամ եթե հիմնային ֆոսֆատազի գագաթնակետը չի ընկել $>50\%$ -ով մինչև 180

օրը՝ խոլեստատիկ DILI-ի դեպքում, չնայած կասկածելի մեղավոր դեղամիջոցի դադարեցմանը (պայմանական խորհուրդ, ապացույցի շատ ցածր մակարդակ)։

- DILI-ի այն դեպքերում, երբ սպասվում է ընդունվող դեղամիջոցի շարունակաբար օգտագործում (պայմանական խորհուրդ, ապացույցի շատ ցածր մակարդակ)։
- Եթե լյարդի կենսաքիմիական խանգարումները շարունակվում են 180 օրից ավելի՝ գնահատելու համար, թե արդյոք առկա է քրոնիկական լյարդի հիվանդությունը (CLD) և քրոնիկական DILI (պայմանական խորհուրդ, ապացույցի շատ ցածր մակարդակ)։

Պատճառականության գնահատումը:

RUCAM-ն [17,18] ու Մարիայի և Վիկտորինյի համակարգերը [19] ախտորոշիչ գործիքներ են, որոնք նպաստում են պատճառականության բացատրությանը՝ կասկածվող DILI-ի դեպքում։ Չնայած այդ գործիքներից երկուսն էլ բավականին լավ են դրսևորվում փորձագետների համաձայնության կարծիքի “ոսկե ստանդարտի” համեմատությամբ, RUCAM-ը թվում է թե ավելի լայն կիրառություն ունի որոշ կլինիցիստների, դեղագործական արդյունաբերության և կարգավորող գործակալությունների մոտ։ Այն կարող է օգտագործվել անկողնու մոտ կամ հիվանդանոցում [17], տալիս է գումարային միավոր՝ -9 մինչև $+10$, ավելի բարձր միավորները ցուցադրում են DILI-ի ավելի բարձր հավանականություն։ Միավորները հաճախ խմբավորվում են որպես “բացառված” (միավոր < 0), “անհավանական” (1–2), “հնարավոր” (3–5), “հավանական” (6–8), և “բարձր հավանական” (>8) մակարդակներում։ Այս միավորների քարտային համակարգը դասակարգվում է հեպատոբջջային վնասում, խոլեստատիկ կամ խառը վնասում համակարգով։ Միավորներն ավելացվում կամ պակասեցվում են՝ հիմնված ընդունման տևողության, լյարդի կենսաքիմիական ցուցանիշների վերականգնման, DILI-ի ռիսկի գործոնների, մրցակցող դեղորայքի, մրցակցող ախտորոշումների և դեղորայքի կրկին նշանակման ժամանակ տեղեկատվության վրա։ Գոյություն ունեն մի շարք անորոշություններ, թե ինչպես գնահատել RUCAM-ի որոշակի հատվածները, ինչպես նաև հուսալիության ենթաօպտիմալ վերստուգում (հուսալիության գործակիցը 0.51, վերին 95% վստահության սահման 0.76) [36]։ Վերջին ուսումնասիրությունները ցուցադրել են, որ RUCAM-ի և DILIN-ի

պատճառականության միավորների (վերջինս հիմնված է փորձագետների կոնսենսուսային կարծիքի վրա) մակարդակների միջև համապատասխանությունը համեստ է ($r = 0.42$, $P < 0.05$) [37]: Հաշվի չառնելով այս սահմանափակումները, այն կարող է կցվել կլինիկական պատկերին, հատկապես, այն բժիշկների համար, ովքեր հաճախակի չեն արձանագրում DILI: Հնարավոր է, դրա ամենամեծ օգտակարությունն այն շրջանակի ապահովումն է, որում կլինիցիստը կարող է կազմակերպել անամնեզն ու հետազոտությունները: Դա հիշեցնում է բժշկին DILI-ի անամնեզի կարևորագույն ոլորտները և պահանջում է դեղի ընդունման ժամկետների և գաղտնի ժամանակահատվածի վերաբերյալ գրառումների ճշգրտություն [17,18,37]:

Եզրակացություն

- RUCAM-ը չպետք է օգտագործվի որպես եզակի, առանձին ախտորոշիչ գործիք՝ ոչ օպտիմալ վերափորձարկման հուսալիության և վավերացման առումով, բայց այն օգտակար է ախտորոշիչ շրջանակ ապահովելու համար, որի հիման վրա կատարվում է գնահատումը՝ DILI-ի կասկածով պացիենտների մոտ:
- Փորձագետների համաձայնության կարծիքը, մրցակցող էթիոլոգիաների մանրակրկիտ գնահատման գործընթացից հետո, ներկայումս “ոսկե ստանդարտն” է՝ DILI-ի կասկածով անհատների մոտ պատճառականությունը հիմնավորելու համար: Սակայն այս մոտեցումը լայնորեն հասանելի չէ և այդ պատճառով այն չի կարող առաջարկվել կլինիկական պրակտիկայի համար:
- Եթե անորոշությունը շարունակվում է անամնեզի և մրցակցող էթիոլոգիաների գնահատումից հետո, կլինիցիստը պետք է դիմի փորձագիտական խորհուրդ ստանալու համար՝ DILI ախտորոշումը հաստատելու և պատճառականությունը կասկածվող դեղամիջոցին վերագրելու համար:

Կանխատեսում/ կանխատեսական գործոններ

Նշանակված դեղորայքի կամ HDS-ի հանդեպ ռեակցիաների մեծ մասը համարվում է իդիոսինկրատիկ, այսինքն, դրանք անկանխատեսելի են, մեծապես տարբերվում են իրենց ծանրությամբ և պատահում են ընդունումից հետո տարբեր ժամանակամիջոցներում (սկսած մի քանի օրվանից մինչև մեկ տարի) [2,4,5]: Դասական իդիոսինկրատիկ DILI-ի դեպքում տոքսիկությունը համարվում է

դեղամիջոցի չափաբաժնի, ներմուծման ձևի կամ նշանակման տևողության հետ կապ չունեցող (չնայած վերջերս հայտնաբերվել է, որ Միացյալ Նահանգներում արդեն շուկայից դուրս մղված դեղորայքի մեծ մասը նշանակվել է օրական 50 մգ չափաբաժինը գերազանցելով) [9,38]: DILI-ին հաջորդած սուր լյարդային անբավարարության (ALF) հետևանքով մահվան դեպքերը սովորաբար լինում են 6 ամսվա ընթացքում: Տաս տոկոսի կանոնն առաջին անգամ հրապարակվել է դոկտոր Հայման Յիմմերմանի կողմից 1978թ. [5] և բոլորովին վերջերս կոդավորվել է որպես “Հայի Օրենք” [12], ըստ որի, եթե լյարդաբջջային վնասումը պացիենտների մոտ 3-րդ փուլի կլինիկական փորձարկման ժամանակ առաջացնում է դեղնուկ, ապա յուրաքանչյուր 10 դեղնուկով պացիենտներից 1-ի մոտ կզարգանա ALF: DILIN-ում ընդգրկված առաջին 300 պացիենտից 33%-ը հոսպիտալացվել է, 15%-ը համարվել է ծանր, իսկ 6%-ը մահացել են կամ ենթակվել փոխպատվաստման [16]. Այսպիսով, ողջ խմբի միայն փոքր մասն է ունեցել ALF: Լյարդաբջջային վնասման դեպքերի 9%-ում եղել է մահ կամ փոխպատվաստում: Այսպիսով, տիպերի բազմազանությունը և DILI պատճառով լյարդի վնասումների ծանրությունը լայն է: Որպես կանոն, միջին DILI-ի դեպքում սպասվում է ապաքինում, քանի որ նույնիսկ դեղնուկով պացիենտների 90%-ն ապաքինվում է: Բացի այդ, խոլեստատիկ վնասումով պացիենտների թվում կարող են հանդիպել ավելի լավ ինքնազգացողությամբ մարդիկ, քան հեպատոբջջային վնասմամբ տառապողների մոտ:

Դեպքերից շատերում սովորական լյարդաբջջային DILI ֆենոտիպը, որը հանգեցնում է ALF-ի, զարգանում է ավելի դանդաղ, քան APAP-ի դեպքում: Եթե զարգանում է ALF (կոագուլոպաթիան և էնցեֆալոպաթիայի ցանկացած աստիճանը) [39], ապա ինքնակա ապաքինումը համեմատաբար սահմանափակ է լինում, չնայած հիվանդության ավելի դանդաղ զարգացումը (միջինը 2 շաբաթ դեղնուկ սկզբից մինչև կոմայի սկիզբը) հնարավորություն է ընձեռում փոխպատվաստման համար համապատասխան դոնոր լյարդի ցուցակագրումն ավելի հաճախ կատարել, քան այն դեպքերում, որոնք հանգեցնում են մահվան կամ փոխպատվաստման < 1 շաբաթից: DILI-ի հետևանքով ALF պացիենտների առանց փոխպատվաստման ապրելունակությունը կազմել էր 23%, իսկ 40%-ին լյարդի փոխպատվաստում էր կատարվել, այսինքն ընդհանուր ապրելունակությունը կազմում է ընդամենը 58% [39 և չիրատարակված տվյալներ]: Որպես համեմատություն՝ APAP-ի պատճառով ALF-ով 916 անհատների կարճաժամկետ արդյունքների 63%-ը կազմել է առանց փոխպատվաստման ապրելունակությունը, 9%- ին լյարդի փոխպատվաստում է

կատարվել. ընդհանուր կարճաժամկետ ապրելունակությունը կազմել է 70% /չիրատարակված տվյալներ/: Չնայած, ակնհայտորեն ավելի մեծ սկզբնական ծանրությանը, APAP ALF-ը կարող է հեպատոցիտների ավելի արագ ռեգեներացիա ունենալ և լյարդի վնասումից ապաքինման ավելի մեծ հավանականություն՝ շնորհիվ վնասման ինքնասահմանափակ տևողությանը:

DILI-ից առաջացած ALF-ի կլինիկական պատկերը փոքր-ինչ տարբերվում է APAP-ից առաջացած ALF-ից՝ ի հաշիվ APAP-ի գերչափաբաժնի, բացառությամբ հիվանդության զարգացման ավելի ցածր արագության: DILI-ից առաջացած ALF-ով հիվանդները ասցիտի, ինֆեկցիայի և ռենալ անբավարարության ավելի բարձր հավանականություն ունեն՝ որպես նախաշեմային բարդություններ: Փոխպատվաստման բացակայության պայմաններում մահվան պատճառները հիմնականում պայմանավորված են համակարգային ինֆեկցիայով և/ կամ ուղեղի այտուցով [40,41]:

Փոքրաթիվ կանխատեսական միավորներ են կենտրոնացել ամբողջական DILI-ի վրա՝ դրա համեմատաբար հազվադեպության և բարենպաստ կանխատեսման շնորհիվ և ենթադրվում է, որ բարելավվում կլինի, հենց որ ազդող դեղամիջոցը ճանաչվի և դադարեցվի: Լյարդի փոխպատվաստումը փրկություն է այն պացիենտների մոտ, երբ ակնհայտ չեն անհապաղ ապաքինման նշանները: Յուրաքանչյուր հիվանդի համար կարիքի և համապատասխանության ուշադիր գնահատումը նախորդում է հերթագրմանը: DILI-ով պայմանավորված ALF-ի կանխատեսական միավորը (կամ էլ ALF-ի յուրաքանչյուր տեսակի համար) վաղուց է համարվել վճռորոշ, բայց դժվար հասանելի նպատակ է: UNOS-ի 11-ամյա ժամանակահատվածի տվյալների բազայում, 7%-ն ստացել է պատվաստում իդիոսինկրատիկ DILI-ի դեմ և համեմատաբար հազվադեպ վատ արդյունքները դարձյալ սահմանափակում են այս վիճակի ընկալումը [10]:

Երբ DILI-ի պացիենտների խմբի արդյունքները վերանայվում էին, Վերջին փուլի լյարդի հիվանդության մոդելի (MELD) միավորը և կոմայի աստիճանն ընդունման պահին ամենազորեղ նախադրյալներն էին լյարդի փոխպատվաստման համար [39]: Այդ դեպքում ALF-ով պացիենտների մեծ մասը <կարգավիճակ 1> հերթագրումը կստանային՝ ամենաբարձր առաջնահերթություն, բայց պարզ չէ, թե արդյոք MELD-ը տեղին է տվյալ դեպքում, քանի որ այն չի կիրառվում <կարգավիճակ 1> պացիենտների հանդեպ: Արդի շրջանում չի ապացուցվել, որ այլ կանխատեսական միավորային համակարգերը կիրառելի են ALF ամբողջական վիճակի դեպքում:

Չնայած Քինգս քոլեջի հիվանդանոցի չափանիշները գործածվում են որոշ կենտրոններում, նշված չափանիշների կիրառումը ցուցաբերում է խելամիտ առանձնահատկություն, բայց ցածր զգայունություն, որը հաճախ 50%-ից ցածր է լինում, այն վկայում է, որ եթե չափանիշները բավարար են, նշանակում է՝ հիվանդը կարող է մահանալ կամ նրան պահանջվում է փոխապատվաստում, եթե չափանիշները անբավարար են, ապա պացիենտների մեծ տոկոսի մահանալու հավանականությունը մեծ է կամ նրանց կպահանջվի լյարդի օրթոտոպիկ փոխապատվաստում [11]։ Այլ ավելի գլոբալ միավորներ, որոնք գնահատում են վերակենդանացման բաժնում ապրելունակությունը, ունեն ցածր լրացուցիչ արժեք։ Հետազոտությունը, որը համեմատում էր Օրգանների հաջորդական անբավարարության գնահատումը, MELD-ը, Սուր ֆիզիոլոգիական և քրոնիկական առողջապահական գնահատումը II և Քինգս քոլեջի հիվանդանոցի չափանիշները, բացահայտեց, որ Օրգանների հաջորդական անբավարարության գնահատումն ամենաարդյունավետն է, բայց դա սահմանափակվում է միայն APAP հիվանդներով [42] և չի կարող կիրառելի լինել այլ էթիոլոգիաների դեպքում, ինչպես իդիոսինկրատիկ DILI-ն։ Ապոպթոտիկ մարկերների, ինչպիսիք են M-30 կամ M-65 հակագեներները, և կլինիկական մարկերների համակցության ուսումնասիրությունները թվում են ավելի արդյունավետ, բայց ոչ այնքան մատչելի կլինիցիստների համար (43,44)։

Եզրակացություն

- Ընդանուր առմամբ, իդիոսինկրատիկ DILI-ի ելքը դրական է լինում և միայն պացիենտների մոտ 10%-ն է հասնում ALF-ի շեմին (կոագուլոպաթիա և էնցեֆալոպաթիա)։
- DILI-ն, որը հանգեցնում է ALF-ի, վատ կանխատեսում ունի. պացիենտների 40%-ի համար պահանջվում է լյարդի փոխապատվաստում, 42%-ը մահանում է։ Կոմայի բարձր աստիճանը և բարձր MELD միավորներն նույնականացվում են վատ ելքի հետ։
- Կանխատեսումային միավորները ALF-ի շեմին հասնող DILI-ի ելքերը կանխորոշելու համար վատ որակի են կամ ռուդիմենտար։

Դեղորայքի կրկնակի նշանակում

Կասկածելի հեպատոտոքսիկ դեղամիջոցի կրկին նշանակումից լավ կլինի խուսափել: Որոշ դեպքերում կրկնակի կիրառումը տեղի է ունենում, երբ չի հաջողվում հայտնաբերել նախորդող տոքսիկ ռեակցիայի պատճառը: Այլ դեպքերում վերանշանակում կատարվում է, երբ պատճառահետևանքային կապն անորոշ է կամ անամնեստիկ տվյալներն անհայտ են, և/կամ երբ դեղորայքը համարվում է չափազանց կարևոր: Կրկնվող նշանակման վախը կլինիցիստի կողմից հիմնված է անամնեստիկ արձագանքման ընկալման վրա: Դեղամիջոցի կրկին նժանակումն այս ենթատեքստում կարող է կապված լինել վնասման ավելի արագ վերադարձի հետ, քան ի սկզբանե տեղի ունեցածը, և ավելի ծանր ու հնարավոր է՝ մահացու ռեակցիայի հետ, նույնիսկ, եթե առաջին էպիզոդը համեմատաբար ավելի մեղմ էր եղել:

Չնայած, որ դա կիրառելի է ոչ բոլոր դեղամիջոցների դեպքում, այս տոքսիկ ռեակցիայի իմունային հիմքի պատճառը այդպիսի վնասումներից շատերն են, որը թույլ է տալիս ենթադրել, որ կրկնակի ընդունումը հանգեցնում է ավելի վատ հետևանքների: Չնայած, կրկնակի նշանակումը հնարավոր է և կարող է նույնիսկ միտումնավոր լինել՝ ճանաչելով ռիսկը, ընդհանուր առմամբ, այն չի խրախուսվում, բացի կյանքին առավել սպառնացող իրավիճակներից, երբ հարմար այլընտրանք չկա (45,46): Կլինիցիստները, ովքեր արձանագրել են տոքսիկ ռեակցիան, պետք է ուշադիր լինեն և զգուշացնեն հիվանդին կասկածելի դեղամիջոցի մասին, սովորեցնելով նրանց դեղի անվանումը և տրամադրելով հիշեցում այն մասին (բժշկական զգոնության թևոցներն ու քարտերը խրախուսելի են), որ դրա կրկնակի ընդունումը կարող է առավել քայքայիչ ազդեցություն ունենալ:

Խորհուրդ

- Հեպատոտոքսիկություն առաջացնող դեղամիջոցի կրկին ընդունումը խստիվ արգելվում է, հատկապես, այն դեպքերում, երբ լյարդի առաջնային վնասումը կապված է եղել ամինատրանսֆերազների զգալի բարձրացման հետ (օրինակ, $>5 \times \text{ULN}$, Հայի օրենքը, կամ դեղնուկը): Այս խորհրդից բացառություն են կազմում կյանքին սպառնացող իրավիճակները, երբ այլընտրանք չկա: (արդյունավետ խորհուրդ, ապացույցի ցածր մակարդակ):

Բուժում

DILI-ի բուժման արդյունավետությունը պայմանավորված է վնասակար դեղամիջոցի ընդունման դադարեցմամբ: Ենթադրվում է, որ (և դա խելամիտ է թվում) վաղ դադարեցումը կանխարգելում է ALF-ի զարգացումը, բայց այդ փաստն ապացուցող շատ քիչ վկայություն կա: Որոշ դեպքերում դեղամիջոցը, որը հիվանդն ընդունել է ընդամենը 2-3 օր, կարող է մահվան ելքի պատճառ դառնալ: Ներկայումս իդիոսինկրատիկ DILI-ով պայմանավորված ALF-ի հաստատագրված հակաթույն գոյություն չունի: Կլինիկական բժշկների մեծ մասը օգտագործում են հակահիստամիններ, ինչպիսիք են՝ դիֆենհիդրամինը և հիդրոքսիզինը ախտանշային քորի դեմ: Ի լրումն, DILIN հեռանկարային հետազոտությունում ընդգրկված պացիենտների մոտ 30%-ին տրվում էր ուրսոդեոքսիքոլաթթու, սակայն այս դեղամիջոցի արդյունավետությունը սուր և քրոնիկական DILI-ի դեպքում հաստատված չէ (16):

Կորտիկոստերոիդային թերապիան առաջարկվել է որպես ALF-ի պարագայում DILI-ի բուժման միջոց, բայց քիչ ապացույց է ձեռք բերվել ի աջակցություն դրան, և ի տարբերություն ալկոհոլային հեպատիտի կամ AIH-ի, ոչ մի վերահսկելի փորձարկում DILI-ի ստերոիդային թերապիայի հանդեպ չի իրականացվել: N-ացետիլցիստեինը՝ APAP-ի գերչափաքանակի (ներհատուկ DILI) հաստատագրված հակաթույնը, ենթարկվել է պատահական բաշխմամբ պլացեբո-վերահսկվող փորձարկման ոչ-APAP ALF-ի հանդեպ, որը ներառում էր նաև DILI-ն որպես ենթախմբերից մեկը (47): Առաջնային ելքին (ապրելունակության ընդհանուր բարելավում) չեն հասել, բայց նկատվել է նշանակալի առաջընթաց վաղ կոմայով պացիենտների շրջանում (I-II): Չպատվաստված պացիենտների ապրելունակությունը կազմել է 52% N-ացետիլցիստեինի (NAC) խմբում՝ ընդդեմ 30% պլացեբոյի (44): Բոլոր ALF փորձարկումները ներկայումս դժվարացած են փոխպատվաստմամբ, ինչը “փրկում” է ոչ-APAP ALF պացիենտների մոտ 40% -ին, այնպես որ դրանց բնական ընթացքը երբեք հայտնի չի լինում (48): Ընդհանուր ապրելունակությունը բարելավվել է լյարդի փոխպատվաստման շնորհիվ: DILI-ի էթիոլոգիայով պացիենտների մոտ NAC փորձարկման մեջ (N=42) առանց փոխպատվաստման NAC ստացած ապրելունակությամբ պացիենտների թիվը կազմել է 58% ընդդեմ 27%-ի, ովքեր չեն ստացել NAC: Սակայն, ն/ե NAC ստացած ոչ-APAP ALF-ով երեխաների արդյունքները ցուցադրել են ապրելունակության ցածր մակարդակ 1 տարում (49): Մինչ օրս FDA-ն չի

հաստատել NAC-ը որպես ոչ-APAP ALF-ի ցուցում:

Խորհուրդներ

1. DILI-ի կասկածով անհատների մոտ, հատկապես, երբ լյարդի կենսաքիմիական ցուցանիշներն արագորեն բարձրանում են կամ կան լյարդի դիսֆունկցիայի ապացույցներ, կասկածելի դեղամիջոց(ներ)ի ընդունումը պետք է շտապ կերպով դադարեցնել (արդյունավետ խորհուրդ, ապացույցների ցածր մակարդակ):
2. Ոչ մի որոշակի թերապիա գոյություն չունի իդիոսինկրատիկ DILI-ի համար՝ թե ALF-ով և թե առանց ALF-ի: NAC-ը, սակայն, կարելի է հաշվի առնել վաղ փուլի ALF-ով չափահաս պացիենտների համար՝ նկատի ունենալով դրա անվտանգության լավ պրոֆիլը և արդյունավետության որոշ ապացույցները վաղ կոմայով պացիենտների մոտ (պայմանական խորհուրդ, ապացույցի ցածր մակարդակ):
3. NAC-ը խորհուրդ չի տրվում ծանր DILI-ով տառապող երեխաներին, որը կարող է հանգեցնել ALF-ի: (արդյունավետ խորհուրդ, ապացույցների ցածր մակարդակ):

Հսկողություն

Ցանկացած սուր լյարդային հիվանդությամբ տառապող հիվանդները պետք է հնարավորինս հսկողության տակ լինեն մինչև ապաքինումը: Խղետատիկ DILI-ով պացիենտների մոտ առկա է քրոնիկական DILI-ի զարգացման բարձր հավանականություն՝ սուր հեպատոքսային լյարդի վնասվածքով տառապողների համեմատությամբ (50): Քրոնիկական DILI-ն կառուցվում է հիշեցնել աուտոիմուն հեպատիտ և արձագանքել կորտիկոստերոիդներին, եթե շճաբանական մարկերները և բիոպսիայի տվյալները նման ախտորոշման հիմք են պարունակում: Նկատելի է ցիռոզի և դրա բարդությունների ուշ զարգացում, բայց դրանք շատ հազվադեպ են սուր DILI-ից հետո:

Համառոտ հիմնավորումներ

- Քրոնիկական DILI-ն արձանագրվում է սուր DILI-ի դեպքերի 15–20%-ում:

- Դեղատոմսով նշանակվող դեղորայքի, սննդային հավելումների կամ դեղաբույսերի հետևանքով առաջացած DILI-ով պացիենտների մոտ պետք է կատարել կլինիկական և կենսաքիմիական հսկողություն՝ մինչև լիարժեք ապաքինումը:
- DILI-ի ծանր սուր խոլեստատիկ վնասումով հիվանդներն ունեն լյարդի քրոնիկական վնասման զարգացման բարձր ռիսկ և պահանջում են ուշադիր երկարաժամկետ հսկողություն:

HDS հետևանքով լյարդի վնասում

Համաճարակաբանություն

Վերջին տարիներին Ամերիկայի Միացյալ Նահանգներում առավել ուշադրություն է դարձվում HDS հեպատոտոքսիկությանը, որովհետև բացահայտվել է, որ HDS-ը DILI-ի դեպքերի երկրորդ ամենատարածված պատճառն է (16): ԱՄՆ-ում ոչ մի վիճակագրական տեղեկատվություն չկա՝ HDS հեպատոտոքսիկության իրական տարածվածության և հիվանդացածության մասին պատկերացում կազմելու համար: Այնուամենայնիվ, DILIN-ի տևական ուսումնասիրության մեջ՝ 2004-2012 թթ. բոլոր գրանցված դեպքերի շարքում նկատվել է HDS հեպատոտոքսիկության զգալի աճ: Ավելին, սննդային հավելումները, որոնք օգտագործվում են բողիբիլդինգի և մարմնի քաշը պակասեցնելու համար, հիվանդության մեջ նկատվող HDS-ի ամենատարածված տեսակներն են (21):

HDS-ի կանոնակարգումը

Բժիշկ-խորհրդատուների և սպառողների համար կարևոր է հասկանալ, որ HDS-ները չեն ենթարկվում դեղամիջոցներին հատուկ դեղապատրաստման վերահսկողության խիստ գործընթացին: Մասնավորապես, HDS-ները չեն ենթարկվում ոչ թունաբանության անվտանգության նախակլինիկական և կլինիկական փորձարկումների, ոչ էլ անվտանգության կամ արդյունավետության կլինիկական փորձարկումների:

Ղեկավարվելով 1994 թ. Սննդային հավելումների առողջապահական

կրթության և անվտանգության օրենքով՝ HDS-ները կարող են շուկա մտնել առանց FDA-ի կողմից նախնական հավանության արժանանալու (51): Օրենքին համապատասխան՝ դիետիկ հավելումները սահմանվում են որպես սննդակարգը համալրող նյութեր և ոչ թե ամբողջական կերակրի բաղադրիչներ: Հավելումները բաղկացած են սննդային բաղադրիչներից, որոնք հետագայում սահմանվում են որպես վիտամիններ, հանքանյութեր, բուսական բաղադրիչներ, ամինաթթուներ, ֆերմենտներ, օրգանական կամ գեղձային հյուսվածքներ և նյութափոխանակիչներ: Բժշկական սննդամթերքը նույնպես ենթարկվում է սննդային հավելումների ընթացիկ կանոնակարգման (52): Չնայած բժշկական մթերքը համարվում է սննդային հավելում, դրանց ընդունումը, ինչպես ավանդական դեղերը, վերահսկվում է բժշկի կողմից: Ի տարբերություն դեղերի, այնուամենայնիվ, բժշկական մթերքը չի ենթարկվում անվտանգության և արդյունավետության նման խիստ փորձարկումների: Վերջին դեպքերի շարքում բժշկական մթերք ֆլավօքսիդն առաջացրել է խառը հեպատոբջջային/ խոլեստատիկ վիճակ, որը որոշ պացիենտների մոտ սուր վնասվածքներ է առաջացրել (53):

1994թ. Սննդային հավելումների առողջապահական կրթության և անվտանգության օրենքը (51) և դրան հաջորդող 2007 թ. Սննդային հավելումների արդի ապրանքների արտադրական պրակտիկայի վերջնական կանոնը (54) և ճիշտ պիտակներ ստեղծելու և անվտանգ ապրանքներ շուկա հանելու պատասխանատվությունը հանձնարարվեց արտադրողին: FDA-ի պարտականությունը HDS-ի բնորոշ կողմնակի ազդեցությունների վերաբերյալ զեկույցների մոնիտորինգն է, դրանք իր Սննդի անվտանգության և կիրառական սնուցման կենտրոնի միջոցով շուկա հանելուց հետո, արտադրանքի՝ որպես վտանգավոր որակավորումն է, երբ տոքսիկության կասկած է առաջանում:

Սպառողների և բժշկական ծառայություններ մատուցողների կողմից կողմնակի ազդեցությունների մասին զեկույցների տրամադրումը կամավոր է՝ MEDWATCH համակարգի միջոցով (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/>): Հավելումներ արտադրողներից պահանջվում է զեկույցել իրենց արտադրանքի հետ կապված կողմնակի ազդեցությունների մասին: Այնուամենայնիվ, զեկույցի կամավոր բնույթը, հավանաբար, հանգեցնում է թերի տեղեկացմանը (55): Երբ FDA-ն արտադրանքը վտանգավոր է համարում, սպառողներին ուղղված նախազգուշացում է հրապարակվում և նախազգուշացում է ուղարկվում նաև բժիշկներին, հատկապես, եթե դեղի կիրառումը սահմանափակ է կամ այն պետք է շուկայից դուրս բերվի:

Պատճառականության գնահատում

Ինչպես արդեն նշվել է, պատճառականության գնահատման գործընթացը կլինիկական հանգամանքները և դեպքին առնչվող տվյալները գնահատելու կառուցվածքային մոտեցում է: Ինչ գործընթաց էլ որ կիրառվի, պատճառականության գնահատման նպատակն է մշակել մի ցուցանիշ, որն արտացոլում է դեղամիջոցի կամ HDS-ի պատճառով ստացված վնասվածքի հավանականությունը:

HDS-ի հեպատոտոքսիկության դեպքում պետք է հաշվի առնվեն պատճառականության գնահատման գործընթացի կարևորագույն սահմանափակումները: Առաջին հերթին, պատճառականության գնահատման կիրառվող գործընթացից և ոչ մեկը չի ստեղծվել հատուկ HDS-ի հեպատոտոքսիկության համար: Որպես այդպիսին, HDS-ի հետ կապված նրբությունները կարող են հստակորեն չբացահայտվել պատճառականության բացահայտման որևէ մոտեցմամբ: Սննդային հավելումները ենթակա են փոփոխության՝ կախված դեղաբույսը մշակելու տեղանքից կամ պայմաններից, ինչպես նաև դրանց արտադրելու մեթոդներից: Այս գործոնները ժամանակի ընթացքում և տարբեր խմբաքանակներում կարող են հանգեցնել բաղադրիչների կամ դրանց խտությունների փոփոխության (56–59): Ավելին, արտադրանքը կարող է պարունակել բաղադրիչներ, որոնք որակավորված չեն պիտակների վրա որպես աղտոտված կամ անցանկալի խառնուկներ: Այս չմականշված բաղադրիչները հաճախ կարող են դեղապատրաստուկների իրական ազդեցությանը հավասար հզոր ազդեցություն ունենալ, ինչպիսին է, օրինակ, սեռական ակտիվության բարձրացումը (60): Մյուս չմականշված բաղադրիչները, որոնք ավելի ճիշտ համարվում են աղտոտվածներ, պարունակում են միկրոբիոտիկներ կամ ծանր մետաղներ (61–64): Ի վերջո, նույնիսկ երբ կարելի է կապ նշմարել վնասվածքի դեպքի և արտադրանքի միջև, կան արտադրատեսակներ, որոնք պարունակում են անթիվ բաղադրիչներ: Չնայած, հիմնվելով հրապարակված փորձի վրա, որոշ բաղադրիչներ կարող են համարվել վնասվածքի հավանական պատճառներ, չի կարելի կտրականապես կասկածի տակ դնել որևէ առանձին բաղադրիչ, քանի որ մնացած բաղադրիչների ազդեցությունը ևս չի բացառվում:

HDS-ի հեպատոտոքսիկության դեպքերի պատճառականության գնահատման երկրորդ կարևորագույն մտահոգությունը վերաբերում է գնահատման մոտեցման ընտրությանը: Ավելի հաճախ կիրառվող մոտեցումները ներառում են RUCAM-ը և փորձագետի կարծիքը: Տվյալ ազենտին վերաբերող՝ հեպատոտոքսիկության

մակնշված նախազգուշացումների և հրապարակված զեկույցների ազդեցությունը երկուսի դեպքում էլ կարևոր է, բայց RUCAM-ում՝ առավելապես: RUCAM-ում հեպատոտոքսիկության մակնշված նախազգուշացման առկայությունը բարձրացնում է ցուցանիշը, քանի որ տիպիկ նախազգուշացումները առկա չեն HDS-ի պիտակների վրա և շատ հազվադեպ կարելի է հասնել ամենաբարձր ցուցանիշի:

Հավանաբար, փորձագետի կարծիքը ներառող գործընթացն ամենահարմար մոտեցումն է HDS-ի հեպատոտոքսիկության համար: Փորձագետի կարծիքը թույլ է տալիս գնահատողներին հաշվի առնել առկա ամբողջ կլինիկական տեղեկատվությունը՝ ներառյալ հրապարակված գրականության որակական գնահատականը և տվյալ ցանկացած արտադրանքի հետ կապված անձնական փորձը:

Ամփոփում

- ԱՄՆ-ում DILI-ի դեպքերի ճնշող մեծամասնության պատճառը HDS-ն է, որոնցից ամենալայն տարածում ունեն բողիբիլդինգի և մարմնի քաշը պակասեցնելու հավելումները:
- HDS-ի ներկայիս կանոնակարգումն էականորեն տարբերվում է դեղատոմսերով նշանակվող ավանդական դեղորայքի կանոնակարգումից: Ամենակարևորը, չի պահանջվում HDS-ի անվտանգության հետազոտություններ՝ նախքան շուկա հանելը:
- Հիվանդները և բժշկական ծառայություններ մատուցողները պետք է քաջ գիտակցեն, որ կանոնակարգումը բավականաչափ խիստ չէ՝ շուկա հանված ապրանքների լրիվ անվտանգությունն ապահովելու համար: Պացիենտներին պետք է տեղյակ պահել այդ մասին, ինչպես նաև HDS-ի՝ լյարդի վնասվածք պատճառելու հնարավոր ռիսկի մասին:
- Պատճառականության գնահատման ներկայիս մոտեցումներն այդքան էլ հարմար չեն HDS-ի հեպատոտոքսիկության համար, որին վերագրվում է արտադրանքի փոփոխականության և աղտոտվածության հնարավորությունը. այնուամենայնիվ, փորձագետի կարծիքը, հավանաբար, ամենահարմարն է HDS-ի հեպատոտոքսիկության համար, քանի որ հաշվի է առնվում ամբողջ տեղեկատվությունը վնասվածքի հավանականությունը որոշելիս:

- Շատ կարևոր է FDA MEDWATCH համակարգի միջոցով HDS-ի հեպատոտոքսիկության կասկածելի դեպքերի վերաբերյալ կամավոր զեկուցումը:

Կլինիկական պատկերը և ախտորոշումը

HDS-ի հեպատոտոքսիկության ախտորոշումը կատարվում է ավանդական դեղորայքի համար կիրառվող նույն կլինիկական մոտեցմամբ, որի ժամանակ ճշգրիտ ախտորոշումը կախված է վնասվածքի ոչ դեղորայքային պատճառներից: Այնուամենայնիվ, բժշկ-խորհրդատուները պետք է հարցնեն իրենց պացիենտներին՝ նրանց կողմից HDS-ի օգտագործման մասին, գիտակցելով, որ շատերը չեն ցանկանա կիսվել դրա պատմությամբ (65): HDS-ի հեպատոտոքսիկության (DILI-ին վերաբերող) ախտորոշում կատարելիս շատ կարևոր է հաշվի առնել, որ գաղտնի շրջանը կարող է բավականին երկար տևել:

DILI-ի կարևոր հատկանիշը, որը թույլ է տալիս բժշկ-խորհրդատուներին առավել հաստատուն ախտորոշող պատկերացում տալ, լյարդի վնասվածքի նմուշների բացահայտումն է, որոնք տիպիկ են որոշակի դեղերի և դեղորայքի դասերի համար: Այս ասոցիացիաներից շատերը մանրակրկիտ փաստագրված դեպքերի մանրամասն դիտարկումների արդյունքն են: HDS հեպատոտոքսիկության դեպքում կան ընդամենը մի քանի ազեմտներ, որոնցում նկատվել են վնասվածքի ընդհանուր և կրկնվող նմուշներ: Դրանց շարքում է բողիբիլիդինգի արտադրանքը, որը որոշ դեպքերում պարունակում է անաբոլիկ ստերոիդներ: Այս արտադրանքը նույնականացվում է սկզբնական խոլեստատիկ հեպատիտի հետ, որին հաջորդում է երկարատև դեղնախտը (66–68): Պիրոլիզիդային ալկալոիդները տիպիկ կերպով նույնականացվում են սինուսոիդալ օբստրուկցիայի համախտանիշի հետ (69–74):

Բոլորովին վերջերս ֆլավոկոքսիդը՝ բժշկական սննդամթերքը, նույնականացվել է լյարդի խիստ վնասվածքի հետ (53): Այսպիսի մանրակրկիտ դիտարկումները վառ օրինակ են ծառայում որպես անհրաժեշտ մոտեցում որոշակի արտադրանքում առավել տարածված վնասվածքի կլինիկական նմուշներն ավելի լավ սահմանելու համար. այս դիտարկումներն ավելի դյուրին կդարձնեն ախտորոշումը: HDS-ի մեծամասնությունը պատճառում են լյարդի հեպատոցելյուլար տիպի վնասվածք, բացառությամբ բողիբիլիդինգի համար շուկա հանված HDS-ի ($R > 5$):

Կառավարում

HDS-ի հեպատոտոքսիկության կառավարման լավագույն մոտեցումը բժշկ-խորհրդատուի համար բարձրաստիճան կասկած ունենալն է, որ վնասվածքում առկա են HDS: Կասկածելի ազենտ(ներ)ի ընդունումը պետք է դադարեցնել, իսկ հիվանդը պետք է մանրակրիտ զննման ենթարկվի, քանի որ բուսական արտադրանքը կարող է պատճառել անկանխատեսելի վնասվածք:

խորհուրդներ

1. Պացիենտներին պետք է խրախուսել, որպեսզի տեղեկացնեն HDS-ի օգտագործման մասին իրենց բժշկական ծառայություններ մատուցողներին և հիշեցնել, որ հավելումները, դեղատոմսով դուրս գրված դեղորայքի նման, չեն ենթարկվում անվտանգության և արդյունավետության խիստ փորձարկման (արդյունավետ խորհուրդ, ապացույցի ցածր մակարդակ):
2. DILI-ի համար նախատեսված ախտորոշման նույն մոտեցումը կիրառելի է կասկածելի HDS-ի հեպատոտոքսիկության համար: Այսինքն, լյարդի վնասման այլ ձևերը պետք է բացառվեն մանրակրիտ անամնեզի և պատշաճ լաբորատոր հետազոտությունների, ինչպես նաև հեպատոբիլիար պատկերման միջոցով: Բացառելով մյուս պատճառները՝ HDS-ի հեպատոտոքսիկության ախտորոշումը կարող է վստահորեն կատարվել HDS-ի վերջերս օգտագործման պարագայում (արդյունավետ խորհուրդ, ապացույցի ցածր մակարդակ):
3. HDS-ի հեպատոտոքսիկության կասկածով հիվանդները պետք է դադարեցնեն բոլոր HDS-ի օգտագործումը և ենթարկվեն մոնիտորինգի՝ մինչև լյարդի վնասման վերացումը (արդյունավետ խորհուրդ, ապացույցի ցածր մակարդակ):

DILI-ն CLD-ով պացիենտների շրջանում

ԱՄՆ-ի բնակչության շրջանում ամենատարածված CLD-ի դեպքերը լյարդի ոչ ալկոհոլային ճարպակալման հիվանդություններն են (NAFLD; 20%), լյարդի ալկոհոլային հիվանդությունները (5%), քրոնիկական HCV-ը (1–5%), և քրոնիկական HBV-ը (0.5– 1%) (75): Ընդհանուր բնակչության շրջանում CLD-ի հիվանդացության աճը՝ սուր և քրոնիկական տարբեր հիվանդությունները բուժելու նպատակով դեղորայքի աճող օգտագործմամբ զուգակցված, հավանաբար

կիանգեցնի ավելի շատ դեպքերի, երբ բժիշկ-խորհրդատուները կբախվեն DILI-ի հնարավոր ախտորոշմանը CLD-ով պացիենտների մոտ (76): Ի հաստատումն, DILIN տևական ուսումնասիրությունը բացահայտել է, որ ներգրավված պացիենտների առնվազն 6%-ն ունի թաքնված CLD (16): Այնուամենայնիվ, DILI-ով պայմանավորված է կլինիկորեն ակնհայտ սուր լյարդի վնասվածք ունեցող՝ իրար հաջորդող առկա և հեռակա պացիենտների < 1%-ը (77,78): Որոշակի կլինիկական հատկանիշների առկայությունը, ինչպիսիք են հեպատոտոքսիկ հայտնի ազեոտի ազդեցությանը ենթարկվելը, DILI-ի սկզբի գաղտնի շրջանը, կենսաքիմիական, կլինիկական և հյուսվածաբանական հատկանիշների ներկայացման և դրան հաջորդող ապաախտանշման ժամանակ, ինչպես նաև նախկինում հրապարակված զեկույցները, կարող են օգնել բարձրացնելու DILI-ի կասկածով ցուցանիշը: Այնուամենայնիվ, օբյեկտիվ և հաստատված լաբորատոր փորձարկման բացակայությունը դժվարեցնում է DILI-ի ախտորոշման հստակ սահմանումը:

Հետևաբար, DILI-ն առավելապես բացառման ախտորոշում է, որը պահանջում է հաշվի առնել լյարդի սուր վնասվածքների առավել տարածված դեպքերը, ինչպիսիք են վիրուսային հեպատիտը, պանկրեատիկ-բիլիար հիվանդությունը, ալկոհոլը և կլինիկական սահմանումներից կախված իշեմիան (20,79): Խնդիրն ավելի է բարդանում, քանի որ CLD-ի որոշ ձևեր կարող են ներկայանալ դեղնախտի սրացմամբ (օրինակ՝ալկոհոլային հեպատիտ, աուտոիմունային հեպատիտ, քրոնիկական HBV), որոնց կարող են շփոթել DILI-ի հետ: Բարեբախտաբար, NAFLD-ով և HCV-ով պացիենտների մեծամասնությունը չեն ունենում դեղնախտային սրացում հիվանդության ընթացքում, չնայած լյարդի կենսաքիմիական ախտահարումները կարող են տատանվել երկուսից-հինգ անգամ (80,81): Հետաքրքրված ընթերցողներին հանձնարարվում է կարդալ Լյուիսի և Ստայնի վերջերս տպագրված հիանալի ակնարկը, որը պրակտիկ ուղեցույց է առաջարկում՝ ցիռոզով պացիենտներին դեղորայք դուրս գրելու համար (82):

Չնայած, կարելի է վարկած կառուցել, որ CLD-ով հիվանդները կարող են առավել ենթարկված լինել DILI-ի՝ դեղորայքից արյան գործակցի կրճատման, խանգարված մետաբոլիզմի, ձևափոխված արտազատման կամ խախտված ընկալման միջոցով, ներկայումս կան սահմանափակ տվյալներ՝ պնդելու, որ CLD-ով հիվանդներն առավել են ենթարկվում DILI-ի: Ընդհանուր առմամբ, մարմնի գերքաշով և NAFLD հիվանդները DILI-ի զարգացման բարձր

ռիսկայնության խմբի մեջ չեն մտնում՝ մետոտրեքսատով և տամոքսիֆենով ախտահարված լյարդի քրոնիկական վնասվածքի հավանական բացառմամբ (83–88): Ի հեճուկս NAFLD կարգի հիմնական լյարդի հիվանդություններով անհատների կողմից ստատինների օգտագործման տարածված երկմտանքի, մեծ քանակությամբ գրականություն կա, որը հավաստում է, որ լյարդի հիմնական հիվանդություններով անհատները DILI-ի բարձր ռիսկայնության խմբի մեջ չեն մտնում (83–85): Ավելին, տվյալներից երևում է, որ NAFLD-ով կամ հեպատիտ C-ով պացիենտներին կարող են օգուտ տալ ստատինները (89,90): Պարզվում է, որ հակառետրովիրուսային հեպատոտոքսիկությունն ավելի տարածված է HCV կամ HBV համավարակով HIV պացիենտների մոտ (91): Այնուամենայնիվ, տենոֆովիր պարունակող ռեժիմների ավելի մեծ օգտագործումը և սուր հեպատիկ վնասվածքների հետ նույնականացվող մյուս ազեոնների ավելի քիչ օգտագործումը (այսինքն՝ dideoxynucleotides, abacavir, nevirapine) կարող է հանգեցնել սաստիկ սուր DILI հիվանդացության նվազմանը HIV վերաբերող դեղորայքի շնորհիվ (92): Այդուհանդերձ, դեռևս դժվար է հավաստիորեն տարբերակել DILI դրվագը իմունային վերականգնման դրվագից HIV-HBV-ով համավարակված անհատի մոտ, ով ներկայանում է սուր հեպատիտով (92):

Քրոնիկական HBV, HCV, և HIV հիվանդները նույնպես կարող են խոնհագիդ հեպատոտոքսիկության բարձր ռիսկի ենթարկվել, սակայն կրկին դժվար կլինի տարբերակել հիվանդության ինքնաբուխ բռնկումը իրական DILI դրվագից (93,94):

Լյարդի հյուսվածաբանական հետազոտությունը կարող է շահեկան լինել DILI-ի ախտորոշման հարցում լյարդի փոխպատվաստմամբ պացիենտների մոտ, սակայն անհրաժեշտ են լրացուցիչ տվյալներ՝ այս դիտարկումները հաստատելու համար (95): Քրոնիկական HBV, HCV, և HIV հիվանդները նույնպես կարող են խոնհագիդ հեպատոտոքսիկության բարձր ռիսկի ենթարկվել, սակայն կրկին դժվար կլինի տարբերակել հիվանդության ինքնակա բռնկումը իրական DILI դրվագից (96,97):

DILI-ի ելքերը CLD-ով պացիենտների շրջանում

Ողջամիտ է վարկած կառուցել, որ CLD-ով պացիենտների մոտ DILI-ի խիստ ձևերի զարգացումը կամ DILI-ի դանդաղ ապաքինումն ավելի հավանական

է շնորհիվ ախտահարված լյարդի ռեգեներացիայի, ինչպես նկատվել է քրոնիկական HCV-ով պացիենտների մոտ հեպատիտ A և B վարակների դեպքում (99): Ի հաստատումն, քրոնիկական HBV-ով հիվանդները, ում մոտ զարգանում է իսոնիազիդ հեպատոտոքսիկություն, ավելի սաստիկ հեպատոցեյլոլար վնասվածքներ են ունենում չվարակված պացիենտների համեմատ, իսկ լյարդի վնասվածքը, շնորհիվ բարձրաստիճան ակտիվ հակառետրովիրուսային ագենտների, ավելի ծանր է լինում վիրուսային հեպատիտով պացիենտների մոտ (92,93): Այնուամենայնիվ, ուսումնասիրությունների մեծամասնությունը կատարվել է ներգրավված պացիենտների փոքր քանակությամբ և պատճառականության գնահատման անբավարար մեթոդների կիրառմամբ: DILIN-ը և մյուս խմբերը հետևողականորեն ուսումնասիրում են ռիսկի գործոնները և վիրուսային հեպատիտով ու NAFLD-ով պացիենտների արդյունքները, ովքեր ներկայանում են DILI-ով՝ ապահովելու առավել հավաստի տեղեկություններ այս կարևոր թեմայի վերաբերյալ (16):

Եզրակացություն

1. Չկան տվյալներ ապացուցելու, որ նախկինում առկա CLD-ն բոլոր պատճառներից DILI-ի հիմնական ռիսկի գործոնն է, սակայն այն կարող է բարձրացնել ընտրված դեղորայքի պատճառով առաջացած DILI-ի ռիսկը: Քրոնիկական HBV և HCV-ով հիվանդները, հավանաբար, ավելի հակված են զարգացնելու լյարդի վնասում որոշակի դեղորայքի պատճառով, ինչպիսիք են՝ իզոնիազիդը և հակառետրովիրուսային միջոցները և կարող են ցուցաբերել ավելի ծանր արդյունքներ ունենալ:
2. Արդեն առկա ճարպային լյարդով պացիենտների մոտ չի նկատվում ստատիններից առաջացած հեպատոտոքսիկության բարձր ռիսկայնություն:

Ուղեցույցի ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ

Դեղորայքից առաջացած լյարդի վնասման ախտորոշման և վարման արդի պահանջները հնարավոր է ապահովել Հայաստանի բուժհաստատություններում ներդնելով հետևյալ գործառույթները՝

- *Գործելակարգեր, ընթացակարգեր, որոշումների ընդունման աջակցման համակարգեր (Decision Support System),*

- Շարունակական ինտերակտիվ կրթական միջոցառումներ
- Աուդիո տեղայնացված ցուցանիշների կիրառում
- Ֆինանսական մեխանիզմներ

Գործելակարգերը պետք է ընդգրկեն տվյալ բուժհաստատության պայմաններում դեղորայքից առաջացած լյարդի վնասումով պացիենտների համալիր ախտորոշման և վարման որևէ բաղադրիչի մանրամասն նկարագրություն: Գործելակարգում նշված բոլոր քայլերը և դրանց հերթականությունը կրում են պարտադիր բնույթ և ենթակա չեն կամայական մեկնաբանությունների: Ցանկացած շեղում հանդիսանում է հիմնավորումների և ընդլայնված ձևաչափով քննարկումների հիմք:

Աուդիտի ցուցանիշները պետք է արտացոլեն տվյալ ախտաբանության կլինիկական և կազմակերպչական վարման հիմնաքարային օղակները, որոնք էականորեն ազդում են բուժման ելքերի վրա: Դրանք բաժանում են ամբողջ գործընթացն առանձին ավելի դյուրին ընկալվող և վերահսկվող փուլերի: Փուլերի վերահսկումը կրում է ինչպես որակական, այնպես էլ ժամանակային բնույթ: Այս գործընթացին ներկայացվող պարտադիր պահանջներից են ցուցանիշների չափելի բնույթը և տեղեկատվության համակարգային շարունակական հավաքագրումը: Ստորև ներկայացվում են SSC-ի “Համապարփակ ներդրման և բարելավման ուղեցույցի” (Complete Implementation and Improvement Guide) աուդիտի օրինակելի ցուցանիշները.

- **պացիենտների քանակը, ում մոտ մանրակրկիտ անամնեստիկ տվյալներ են հավաքվում օգտագործվող դեղորայքի, բուսական և սննդային հավելումների վերաբերյալ, եթե կա լյարդի դեղորայքային ախտահարման կասկած.**
- **պացիենտների տոկոսը, ում մոտ կատարվում է սուր վիրուսային հեպատիտների ստանդարտ շիճուկաբանական թեստերի և HCV RNA թեստի կատարում, եթե կա լյարդի դեղորայքային ախտահարման կասկած.**
- **խոլեստատիկ DILI-ի կասկածով այն պացիենտների տոկոսը, ում մոտ կատարվում է որովայնի ուլտրաձայնային կամ համակարգչային տոմոգրաֆիկ հետազոտություն.**
- **պացիենտների թիվը, ում մոտ լյարդի դեղորայքային ախտահարման կասկածի դեպքում հաշվարկվում է R ցուցանիշը.**
- **լյարդի դեղորայքային իդիոսինկրատիկ վնասումով պացիենտների տոկոսը, ում մոտ վնասող դեղորայքի ընդունումն անմիջապես դադարեցվում է:**

Սույն ուղեցույցի Հայաստանում ներդրման հնարավոր խոչընդոտները կարելի է բաժանել ներքին (սուբյեկտիվ) և արտաքին (օբյեկտիվ) պատճառների խմբերի: Պահանջվող մասնագիտական վարքի փոփոխությունները, որոնք անխուսափելիորեն բխում են նոր կարգերից, հնարավոր է հանդիպեն կայուն դիմադրության, որի հիմքում ընկած են այնպիսի ներքին խոչընդոտներ, ինչպիսիք են՝ անհատ բժիշկների գիտելիքների և հմտությունների թերությունները համակցված մասնագիտական կարծրատիպերի հետ: Ուղեցույցի Հայաստանում ներդրման արտաքին խոչընդոտներից կարելի է նշել.

- բուհական և հետբուհական բժշկական կրթության և շարունակական մասնագիտական զարգացման ծրագրերում «կլինիկական համաճարակաբանություն» և «ապացուցողական բժշկություն» ուսումնական առարկաների բացակայությունը.
 - գործող բժիշկների և առողջապահական ոլորտի տարբեր մակարդակների ղեկավարների տեղեկատվական գրագիտության ցածր մակարդակը.
 - բոլոր ներգրավված շահառուների ոչ արդյունավետ փոխհարաբերությունները և համագործակցությունը,
 - որակավորված կադրային ներուժի պակասը
 - ֆինանսական բեռը:
- Այնուամենայնիվ, աշխատանքային խմբի համոզմամբ, բոլոր վերոնշյալ խոչընդոտները հաղթահարելի են համակարգված քաղաքականության, շարունակական կրթական ծրագրերի, թիրախային միջմասնագիտական մոտեցումների և լյարդի վնասվածքով պացիենտների շահերի գերակայության որդեգրման պայմաններում:

Գրականության ցանկ

1. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924–6.
2. Bonkovsky HL, Jones DP, Russo MW *et al.* Drug-Induced Liver Injury. 6th edn. Ch 25 W.B. Saunders: Philadelphia, PA, 2011, pp. 417–61.
3. Strader DB, Navarro VJ, Seeff LB. Hepatotoxicity from herbal preparation. In: Boyer TD, Mann M, Sanyal AJ (eds). Zakim & Boyer's Hepatology, 6th edn. Ch 26 W.B.

Saunders: Philadelphia, PA, 2011, pp. 462–75.

4. Lewis JH. Drug-induced liver injury throughout the drug development life cycle: where we have been, where are we now, and where we are headed. Perspectives of a clinical hepatologist. *Pharm Med* 2013;27: 165–91.
5. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:489–99.
6. Kaplowitz N, DeLeve LD. *Drug-Induced Liver Disease*, 3rd edn, Academic press: Waltham, MA, 2013.
7. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC *et al.* Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005;129:512–21.
8. Bjornsson E, Bergmann OM, Bjornsson HK *et al.* Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology* 2013;144:1419–25.
9. Tujios S, Fontana RJ. Mechanisms of drug-induced liver injury: from bedside to bench. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:202–11.
10. Russo M, Galanko JA, Shrestha R *et al.* Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl* 2004;10:1018–23.
11. Larson AM, Fontana RJ, Davern TJ, *et al.*, the ALFSG. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005;42:1367–72.
12. Temple R. Hy's law: predicting serious hepatotoxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:241–3.
13. Rivkees SA. 63 Years and 715 days to the “boxed warning”: unmask-ing of the propylthiouracil problem. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010;2010, Pii:717303.
14. Koch L. Therapy: propylthiouracil use associated with severe hepatotoxicity in children. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:416 Chalasani 20 (Fatal PTU).
15. Vuppalanchi R, Chalasani N. Risk factors for drug-induced liver disease. In: Kaplowitz N and DeLeve LD (eds) *Drug-Induced Liver Disease*, 3rd edn, Academic press: Waltham, MA, 2013, pp. 265–74.
16. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL *et al.* Causes, clinical features, and

- outcomes from a prospective study of drug induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008;135:1924–34.
17. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs—I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993;46:1323–30.
 18. Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs—II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol* 1993;46:1331–6.
 19. Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 1997; 26:664–9.
 20. Agarwal VK, McHutchison JG, Hoofnagle JH. Important elements for the diagnosis of drug-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:463–70.
 21. Navarro VJ, Barnhart HX, Bonkovsky HL *et al.* Herbal and dietary supplement induced hepatotoxicity in the US. *Gastroenterology* 2012;142 S1, S-41. [Abstract #167].
 22. [Http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/SummaryofNDAApprovalsReceipts1938tothepresent/default.htm](http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/SummaryofNDAApprovalsReceipts1938tothepresent/default.htm) (Accessed on 15 October 2013).
 23. <http://livertox.nih.gov/> (Accessed on 15 October 2013).
 24. Davern TJ, Chalasani N, Fontana RJ *et al.* Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastro-enterology* 2011;141:1665–72 e1-9.
 25. Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *N Engl J Med* 2012;367:1237–44.
 26. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS *et al.* Range of antinuclear antibodies in “healthy” individuals. *Arthritis Rheum* 1997;40:1601–11.
 27. EASL Clinical Practice Guidelines. Wilson’s disease. *J Hepatol* 2012;56: 671–85.
 28. Kleiner DE, Chalasani N, Lee W *et al.* Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology* 2014;59:661–70.
 29. Lewis JH, Kleiner DE. Hepatic injury due to drugs, chemicals and toxins. In: Burt AD, Portmann BC, Ferrell LD (eds), *MacSween’s Pathology of the Liver*, 6th edn, Churchill Livingstone Elsevier, Edinburgh, 2012, pp. 645–760.

30. Czaja AJ. Corticosteroids or not in severe acute or fulminant autoimmune hepatitis: therapeutic brinkmanship and the point beyond salvation. *Liver Transpl* 2007;13:953–5.
31. Ichaï P, Duclos-Vallee JC, Guettier C *et al.* Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2007;13:996–1003.
32. Kalb RE, Strober B, Weinstein G *et al.* Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:824–37.
33. Saag KG, Teng GG, Patkar NM *et al.* American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762–84.
34. Berends MA, van Oijen MG, Snoek J *et al.* Reliability of the Roenigk classification of liver damage after methotrexate treatment for psoriasis: a clinicopathologic study of 160 liver biopsy specimens. *Arch Dermatol* 2007;143:1515–9.
35. Bjornsson E, Kalaitzakis E, Olsson R. The impact of eosinophilia and hepatic necrosis on prognosis in patients with drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1411–21.
36. Rochon J, Protiva P, Seeff LB *et al.* Reliability of the Roussel Uclaf Causality Assessment Method for assessing causality in drug-induced liver injury. *Hepatology* 2008;48:1175–83.
37. Rockey DC, Seeff LB, Rochon J *et al.* Causality assessment in drug-induced liver injury using a structured expert opinion process: comparison to the Roussel-Uclaf causality assessment method. *Hepatology* 2010;51: 2117–26.
38. Lee WM, Senior JR. Recognizing drug-induced liver injury: current problems, possible solutions. *Toxicol Pathol* 2005;33:155–64.
39. Reuben A, Koch DG, Lee WM. Drug-induced acute liver failure: results of a US multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010;52: 2065–76.
40. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A *et al.* Acute liver failure. *Lancet* 2010;376:190–201.
41. Ostapowicz GA, Fontana RJ, Schiodt FV *et al.* Results of a prospective study of acute

- liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137:945–54.
42. Cholongitas E, Theodoridou E, Vassianopoulou P *et al.* Comparison of the Sequential Organ Failure Assessment Score with the King's College Hospital Criteria and the Model for End-Stage Liver Disease score for the prognosis of acetaminophen-induced acute liver failure. *Liver Transpl* 2012;18:405–12.
 43. Rutherford A, King LY, Hyman LS, *et al.*, ALF Study Group. Development of an accurate index for predicting outcomes of patients with acute liver failure. *Gastroenterology* 2012;143:1237–43.
 44. Bechmann LP, Jochum C, Kocabayoglu P *et al.* Cytokeratin 18-based modification of the MELD score improves prediction of spontaneous survival after acute liver injury. *J Hepatology* 2010;53:639–47.
 45. Papay JJ, Clines D, Rafi R *et al.* Drug-induced liver injury following positive drug rechallenge. *Regul Toxicol Pharmacol* 2009;54:84–90.
 46. Guidance for Industry. Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. Food and Drug Administration, July 2009. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM174090.pdf> (Accessed on 16 October 2013).
 47. Lee WM, Hyman LS, Rossaro L *et al.* Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009;137:856–64.
 48. Saliba F, Camus C, Durand F *et al.* Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure. *Ann Intern Med* 2013;159:522–31.
 49. Squires RH, Dhawan A, Alonso E *et al.* Intravenous N-acetylcysteine in pediatric patients with nonacetaminophen acute liver failure: a placebo-controlled clinical trial. *Hepatology* 2013;57:1542–9.
 50. Fontana RJ, Hayashi PH, Gu J *et al.* There is substantial morbidity and mortality associated with idiosyncratic drug induced liver injury: results from the DILIN prospective study. *Gastroenterology*; advance online publication, 27 March 2014 (e-pub ahead of print).
 51. <http://www.fda.gov/Food/DietarySupplements/default.htm>; Accessed on 6 April

2013.

52. <http://www.fda.gov/food/foodsafety/product-specificinformation/medicalfoods/default.htm>; Accessed 4 August 2013.
53. Chalasani N, Vuppalandhi R, Navarro VJ *et al.* Acute liver injury due to Flavocoxid (limbrel), a medical food for osteoarthritis. A case series. *Ann Intern Med* 2013;156:857–60.
54. <http://www.fda.gov/Food/DietarySupplements/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/default.htm>; Accessed 6 April 2013.
55. US Department of Health and Human Services Office of Inspector General, Adverse Event Reporting for Dietary Supplements: An Inadequate Safety Valve, OEI-01-00-00180 (Washington, D.C.: April 2001).
56. Komes D, Belcak-Cvitanovic A, Horzic D *et al.* Phenolic composition and antioxidant properties of some traditionally used medicinal plants affected by the extraction time and hydrolysis. *Phytochem Anal* 2011;22: 172–80.
57. Scheepmaker MM, Gower NT. The quality of selected South African and international homoeopathic mother tinctures. *Afr JTradit Complement Altern Med* 2011;8(5 Suppl):46–52.
58. Sundaresan V, Sahni G, Verma RS *et al.* Impact of geographic range on genetic and chemical diversity of Indian valerian (*Valeriana jatamansi*) from northwestern Himalaya. *Biochem Genet* 2012;50:797–808.
59. Xiao WL, Motley TJ, Unachukwu UJ *et al.* Chemical and genetic assessment of variability in commercial *Radix Astragali* (*Astragalus* spp) by ion trap LC-MS and nuclear ribosomal DNA barcoding sequence analyses.. *J Agric Food Chem* 2011;59:1548–56.
60. Fleshler N, Harvey M, Adomat H *et al.* Evidence for contamination of herbal erectile dysfunction products with phosphodiesterase type 5 inhibitors. *J Urol* 2005;174:636–41.
61. Kneifel W, Czech E, Kopp B. Microbial contamination of medicinal plants. *Planta Med* 2000;68:5–15.
62. Stickel F, Droz S, Patsenker E *et al.* Severe hepatotoxicity following ingestion of Herbalife contaminated with *Bacillus subtilis*. *J Hepatol* 2009;50:111–7.

63. Ernst E. Heavy metals in traditional Indian remedies. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;57:891–6.
64. Saper RB, Phillips RS, Sehgal A *et al.* Lead, mercury, and arsenic in US- and Indian-manufactured Ayurvedic medicines sold over the internet. *JAMA* 2008;300:915–23.
65. Blendon RJ, DesRoches CM, Benson JM *et al.* Americans' views on the use and regulation of dietary supplements. *Arch Intern Med* 2001;161:805–10.
66. Ishak KG. Hepatic lesions caused by anabolic and contraceptive steroids. *Semin Liver Dis* 1981;1:116–28.
67. Haupt HA, Rovere GD. Anabolic steroids a review of the literature. *Am J Sports Med* 1984;12:469–84.
68. Elsharkawy AM, McPherson S, Masson S *et al.* Cholestasis secondary to anabolic steroid use in young men. *BMJ* 2012;34:4e468.
69. Weston CFM, Cooper BY, Davies JE *et al.* Veno-occlusive disease of the liver secondary to ingestion of comfrey. *Br Med J* 1987;295:183.
70. Bras G, Jelliffe DB, Stuart KL. Veno-occlusive disease of the liver with non-portal type of cirrhosis occurring in Jamaica. *AMA Arch Pathol* 1954;57:285–300.
71. Chojkier M. Hepatic sinusoidal-obstruction syndrome: toxicity of pyrrolizidine alkaloids. *J Hepatol* 2003;3:437–46.
72. Stillman AE, Huxtable RJ, Consroe P *et al.* Hepatic veno-occlusive disease due to pyrrolizidine (Senecio) poisoning in Arizona. *Gastroenterology* 1977;73:349–52.
73. Mohabbat O, Srivastava RN, Younos MS *et al.* An outbreak of hepatic veno-occlusive disease in North-Western Afghanistan. *Lancet* 1976;2:271–6.
74. Tandon BN, Tandon RK, Tandon HD *et al.* An epidemic of veno-occlusive disease in Central India. *Lancet* 1976;2:271–2.
75. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part 1: overall and upper gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2009;136:376–86.
76. Lucado J, Paez K, Eixhauser A. Medication-related adverse outcomes in US Hospitals and Emergency Departments, 2008. Agency for Healthcare Research and Quality, Statistical brief #109, <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb109.pdf> (accessed on 21 May 2014) .

77. Galan MV, Potts JA, Silverman AL *et al.* The burden of acute non-fulminant drug-induced hepatitis in a United States tertiary referral center. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:64–7.
78. Vuppalanchi R, Liangpunsakul S, Chalsani N. Etiology of new-onset jaundice: how often is it caused by idiosyncratic drug-induced liver injury in the United States. *Am J Gastroenterol* 2007;102:558–62.
79. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ *et al.* Standardization of nomenclature and Causality Assessment in Drug-Induced liver Injury: Summary of a Clinical Research Workshop. *Hepatology* 2010;52:730–42.
80. Chalasani N, Younossi Z, Levine JE *et al.* The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver: Practice guideline by the American Association of the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterology Association. *Am J Gastroenterol* 2012;107:811–26.
81. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB *et al.* An update on treatment of Genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:1433–43.
82. Lewis JH, Stine JG. Prescribing medications in patients with cirrhosis – a practical guide. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:1132–56.
83. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J *et al.* Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004;128:1287–92.
84. Vuppalanchi R, Teal E, Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. *Am J Med Sci* 2005;329:62–5.
85. Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S *et al.* Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Hepatology* 2007;46:1453–63.
86. Osman KA, Osman MM, Ahmed MH. Tamoxifen-induced nonalcoholic steatohepatitis: where are we now and where are we going? *Expert Opin Drug Saf* 2007;6:1–4.
87. Whiting-O’Keefe QE, Fyfe KH, Sack KD. Methotrexate and histological hepatic abnormalities: A meta-analysis. *Am J Med* 1991;90:711.

88. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006;97:78–84.
89. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD *et al.* Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010;376:1916–22.
90. Bader T, Hughes LD, Fazili J *et al.* A randomized controlled trial adding fluvastatin to peginterferon and ribavirin for naïve genotype 1 hepatitis C patients. *J Viral Hepatitis* 2013;20:622–7.
91. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE *et al.* Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000;283: 74–80.
92. Nunez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. *Hepatology* 2010;52:1143–55.
93. Ungo JR, Jones D, Ashkin K *et al.* Anti-tuberculosis drug-induced hepato-toxicity: the role of hepatitis C virus and the HIV. *Am J Resp Crit Care Med* 1998;157:1871–6.
94. Wong WM, Wu PC, Yuen MF *et al.* Anti-tuberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2000;31:201–6.
95. Sembera S, Lammert C, Talwalkar JA *et al.* Frequency, clinical presentation, and outcomes of drug-induced liver injury after liver transplantation. *Liver Transpl* 2012;18:803–10.
96. Vento S, Garofano T, Renzini C *et al.* Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Eng J Med* 1998;338:286–90.
97. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ *et al.* Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169–76.
98. Kaplowitz N. Causality assessment versus guilt-by-association in drug hepatotoxicity. *Hepatology* 2001;33:308–10.
99. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:489–99.

Հավելված. Ապացույցների որակի դասակարգում.

Խորհուրդների, գնահատման, զարգացման և հաշվարկման (GRADE) դասակարգում

Խորհուրդ	Չափանիշներ
Արդյունավետ	Գործոնները, որոնք ազդում են խորհրդի արդյունավետության վրա, ներառում են ապացույցների որակը, ենթադրվող հիվանդի համար կարևոր ելքերը և արժեքը
Պայմանական	Նախընտրությունների և արժեքների տատանումներ, կամ ավելի շատ անորոշություն: Խորհուրդը մշակվել է պակաս վստահության, արժեքի կամ ռեսուրսների սպառման պարագայում
Ապացույցների մակարդակ	Չափանիշներ
Բարձր	Հետագա հետազոտությունը հավանական չէ, որ կարող է փոխել մեր վստահությունը արդյունքի գնահատման առումով
Միջին	Հետագա հետազոտությունը կարող է փոխել արդյունքի գնահատման մեր վստահությունը
Ցածր	Հետագա հետազոտությունը մեծ հավանականությամբ կունենա կարևոր ազդեցություն՝ արդյունքի գնահատման մեր վստահության վրա
Շատ ցածր	Արդյունքի գնահատականը շատ անորոշ է

Պատասխանատու համակարգող՝

Գեմիլյան Մ. Բ., Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի թերապիայի թիվ 4 ամբիոնի դասախոս, Եվրոպական գաստրոէնտերոլոգիական միության Գլխավոր ասամբլեայի անդամ: