

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У БЕРЕМЕННЫХ

**Е. Ю. Еремина, А. В. Герасименко,
И. В. Герасименко, О. В. Чернова**

На сегодняшний день, все чаще в своей практической деятельности врачи сталкиваются с лекарственными поражениями печени. Особенно актуальной эта проблема становится у беременных женщин, так как применение медицинских препаратов в этот период — рутинная практика. Однако это может привести не только к развитию эмбриотоксического эффекта, но и к тяжелым поражениям печени, вплоть до развития жирового гепатоза и фульминантной печеночной недостаточности. В этой связи считаем актуальным исследование лекарственных поражений печени у беременных женщин, проведенное на базе ГБУЗ РМ МРКПЦ.

Современная медицина немыслима без применения лекарственных средств (ЛС). Прежде чем новый препарат поступит на фармацевтический рынок, он проходит ряд стадий клинических испытаний, и важнейшим этапом является проверка безопасности ЛС и степень выраженности побочных эффектов. Одной из наименее изученных областей клинической фармакологии остается влияние лекарственных препаратов на течение и исходы беременности. Данные о безопасности многих ЛС во время беременности основаны на результатах экспериментальных исследований, которые далеко не всегда подтверждаются в клинической практике. Сведения о безопасности для человека недостаточны для 80 % ЛС, имеющих в арсенале аптек [5].

Результаты зарубежных исследований свидетельствуют о том, что не менее 80–90 % женщин принимают различные ЛС во время беременности [1; 5]. Назначение некоторых препаратов, например поливитаминно-минеральных комплексов, стало рутинной практикой, однако соотношение «польза — риск» на сегодняшний день не установлено. Более того, согласно сведениям, появляющимся в последнее время, в ряде случаев это может иметь неблагоприятные последствия для матери и ребенка [9].

Беременность — особое состояние организма женщины. В связи с изменением функций органов и систем, появлением дополнительного плацентарного круга кровообращения заметно изменяется фармакокинетика ЛС. Это требует коррекции доз и интервалов между введениями препаратов. Многие ме-

дикаменты могут быть потенциально опасными. Так, например, жаропонижающие и обезболивающие средства, часто назначаемые врачами и принимаемые в порядке самолечения, могут оказать выраженный гепатотоксический и эмбриотоксический (преждевременное закрытие артериального протока, гастрошизис и др.) эффект [6].

Большой проблемой является низкая осведомленность населения о безопасности применения того или иного препарата во время беременности. Еще хуже то, что не каждый врач владеет полной информацией о действии многих ЛС. Во многом это объясняется отсутствием у нас классификации категорий риска применения ЛС во время беременности, существующей в других странах: классификация FDA (США), классификация FASS (Швеция), классификация ADEC (Австралия). В основе всех перечисленных классификаций лежит деление препаратов по степени риска по отношению к плоду при их применении. Талидомидовая трагедия 50–60-х гг. XX века, оставившая, по разным подсчетам, до 12 000 детей с врожденными уродствами вследствие приема их матерями талидомида во время беременности как средства от токсикоза, поставила здоровье ребенка на первое место. Проводимые исследования в основном направлены на изучение действия ЛС на гисто- и органогенез плода. Вместе с тем в настоящее время в связи с изобилием ЛС, применяемых беременными, даже тех, безопасность для ребенка которых доказана, постепенно встает новая проблема — гепатотоксичности лекарств. Теоретически каждое ЛС является потенциально

© Еремина Е. Ю., Герасименко А. В.,
Герасименко И. В., Чернова О. В., 2013

опасным для печени беременных, так как следует учитывать, что функциональная нагрузка на гепатобилиарную систему в этот период возрастает. Все вышесказанное совместно с широко распространенным самолечением определило необходимость проведения первого всероссийского фармакоэпидемиологического исследования «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных». Его целью явилось изучение тактики назначения ЛС в различных регионах России.

Согласно результатам исследования, синтетические и растительные ЛС, а также биологически активные добавки самостоятельно, без назначения врача, принимают около трети (28,7 %) беременных, а 17,9 % не придерживаются назначенной врачом терапии. Опрос беременных показал, что среднее количество одновременно назначенных врачами препаратов составило 3,8 (от 0 до 16), а в I триместре — 3,2 (от 0 до 10) [5].

Повреждение печени от субклинических форм до фульминантной печеночной недостаточности описано приблизительно для 1 200 ЛС, что составляет половину от всех зарегистрированных на территории России [12].

Лекарственные поражения печени (ЛПП) могут иметь самую разнообразную картину вплоть до ее полного отсутствия, порой их очень сложно дифференцировать. Но существуют общие принципы диагностики ЛПП [2]: 1) тщательное изучение лекарственного анамнеза, хотя бы в течение 3 месяцев; 2) исключение вирусного, аутоиммунного и алкогольного гепатита; 3) о лекарственном поражении печени свидетельствуют небольшое повышение уровня печеночных ферментов и его рост в динамике; 4) застой желчи в желчевыводящих путях часто сопутствует лекарственному поражению печени; 5) лекарственные поражения печени обычно проявляются в течение 5–90 дней после начала приема ЛС; 6) положительный эффект отмены препарата, когда снижение трансаминаз наполовину происходит в течение 7–8 дней после прекращения приема ЛС; 7) повторное применение препарата приводит к возврату симптомов поражения печени.

В зависимости от клинического случая перечисленные выше критерии могут иметь разную степень выраженности и разное сочетание между собой. ЛПП следует рассматривать тогда, когда повышение уровня АЛТ, ЩФ и/или билирубина происходит более чем в 3 раза.

Выделить какой-то конкретный препарат с гепатотоксичными свойствами —

сложная задача, так как лекарственное поражение печени определяется многими факторами: дозой препарата, продолжительностью приема ЛС, концентрацией препарата в сыворотке крови, полом пациента (женщины более предрасположены), возрастом больных (дети и старшие возрастные группы более чувствительны к лекарствам), наличием беременности, генетическими факторами, одновременным приемом нескольких ЛС, предшествующими заболеваниями печени в анамнезе, приемом алкоголя, нарушением функции почек и др. [11].

Важным является вопрос о механизме токсического действия ЛС на печень. Патогенетически все механизмы делятся на токсические (дозозависимые) и реакции гиперчувствительности. Лекарственные препараты с токсическим действием условно подразделяются на препараты с цитолитическим (противотуберкулезные, цитостатики, НПВП, антиаритмики, антибактериальные) и с холестатическим эффектом (пероральные контрацептивы, анаболические стероиды, антидепрессанты, противосудорожные, литохолевая кислота). ЛС, чье действие основано на нарушении иммунной регуляции, подразделяются на препараты с аллергическим механизмом действия, при этом развивается гранулематозное повреждение печени с очагами эозинофильной инфильтрации, лихорадкой, сыпью (любые препараты), и с аутоиммунным действием, когда метаболиты ЛС выступают в роли гаптенных и полугаптенных (обычно при применении комплекса ЛС).

Лекарственная терапия, возможно, является фоном для развития заболеваний печени беременных с неясным патогенезом (холестатический гепатоз беременных, острый жировой гепатоз). Что касается лекарственных препаратов, наиболее часто назначаемых беременным, — это противорвотные, витаминные, обезболивающие, жаропонижающие, химиотерапевтические, гормональные, гипотензивные, гипогликемические и др. Проблема фармакотерапии при тошноте и рвоте является актуальной для I триместра, так как в той или иной мере с ней сталкиваются 50–80 % женщин [13]. В этом случае назначаются блокаторы гистаминовых и дофаминовых рецепторов.

Красной линией проходит назначение витаминной терапии беременным. Считается, что многие проблемы беременности связаны с гиповитаминозами. В некоторых случаях применение витаминов вполне оправданно, к примеру, считается доказанным, что недостаток пиридоксина из-за накопления эндотелиотоксичной гомоцистеиновой кислоты спо-

способствует развитию гестоза [7; 8]. Но, с другой стороны, появляется все больше данных не только об отсутствии пользы приема витаминов, но и их вреде. Так, совместное применение витаминов С и Е должно оцениваться как неблагоприятное, поскольку ассоциируется с развитием артериальной гипертензии, усилением оксидативного стресса и преждевременными родами [10].

Во время беременности организм женщины находится в состоянии физиологического иммунодефицита, поэтому постоянно существует риск развития простудных и воспалительных заболеваний. Одним из жаропонижающих препаратов, допущенных к применению у беременных, является парацетамол. А он, как известно, обладает выраженной гепатотоксичностью, способствует образованию свободных радикалов в гепатоците, индуцирует его повреждение.

Применение химиотерапевтических средств является не менее опасным. Нужно учитывать, что большинство из них метаболизируются в печени, токсины погибших микроорганизмов также обезвреживаются в печени. Кроме того, данная группа препаратов часто вызывает аллергические реакции, что создает дополнительную нагрузку на печень.

В особую группу следует выделить пациенток с ЭКО. Данная процедура подразумевает большую лекарственную нагрузку, причем применяемые лекарства являются гормональными. Метаболизм гормонов происходит с обязательным участием микросомальных структур гепатоцитов. Загружая их, гормоны увеличивают время элиминации ЛС, увеличивая тем самым их гепатотоксичность. Обезвреживающая функция печени ослабевает.

Изменение гормонального статуса женщины во время беременности оказывает сильное влияние на функционирование печени. Избыток эндогенных половых гормонов, свойственный данному периоду, оказывает стимулирующее влияние на желчеобразование и угнетающее — на желчевыделение [3]. Известно, что в 4,3 % случаев острый лекарственный гепатит с гепатоцеллюлярным механизмом повреждения обусловлен приемом препаратов половых гормонов и их антагонистов [4].

Важной является проблема гестозов у беременных. Их этиология разнообразна и мало изучена. На современном этапе гестозы считают следствием нарушения нейровегетативных, иммунных и эндокринно-обменных механизмов регуляции. С одной стороны, гестоз может служить фоном для развития заболеваний печени, а с другой — сама патология

печени может быть выражением гестоза. При гестозе беременности наблюдается спазм сосудов микроциркуляторного русла, что предопределяет появление анаэробного метаболизма в тканях и органах. Недоокисленные продукты поступают в кровь и могут привести к изменениям в печени. Спазм сосудов частично связан с дефектом плацентарного фермента, разрушающего вазоактивные вещества в крови. Это в свою очередь еще более увеличивает нагрузку на печень [3]. Следовательно, беременность является предрасполагающим фактором для обострения и развития гепатобилиарной патологии, а применение лекарственных препаратов в этот период, подчас не совсем обоснованное, еще больше увеличивает риск развития поражения печени.

В связи с тем что и в нашей практике неоднократно наблюдались случаи развития лекарственного поражения печени у беременных, мы решили провести исследование данной проблемы на базе Мордовского республиканского клинического перинатального центра (МРКПЦ) в период с июля 2011 г. по сентябрь 2012 г. Всего за это время было зарегистрировано 13 пациенток с клинико-лабораторной картиной лекарственного гепатита, среди которых у двух женщин беременность наступила по программе ЭКО. Количество наименований лекарственных препаратов, назначаемых данным пациенткам в течение беременности, составило от 3 до 11. Представляем спектр данных препаратов: витаминно-минеральный комплекс «Витрум пренатал форте» на протяжении беременности принимали 8 женщин; элевит — 3; курantil — 8; сорбифер — 5; магне В₆ — 4; витамин Е — 3, фенюльс — 2, йодомарин — 2, дюфастон до 20 недель беременности — 7, утрожестан — 3 женщины. Кроме того, 5 пациенток в последний триместр беременности принимали препарат «Флебодиа». Также практически все беременные периодически принимали спазмолитики (ношпа, дротаверин), фитотерапию (бруснивер).

По полученным результатам мы выявили прямую зависимость между количеством принимаемых препаратов и активностью лекарственного гепатита. Так, наиболее высокий уровень печеночных трансаминаз отмечался у женщин, которые принимали лекарственные препараты 8–9 наименований. Особенно высокими оказались печеночные пробы у пациенток, в схемы лечения которых входили такие препараты, как дюфастон и утрожестан, особенно в сочетании с препаратом «Витрум пренатал форте».

Наиболее показательны случаи пациен-

ток с ЭКО, один из которых мы и приводим в качестве иллюстрации. Больная М. 25 лет, беременная по программе ЭКО (первая беременность), поступила в МРКПЦ на сроке 31–32 недели с жалобами на зуд кожных покровов в течение 3–4 дней, отеки нижних конечностей. Из анамнеза: на протяжении беременности пациентка принимала дюфастон, утрожестан (в связи с риском невынашивания беременности), фенюльс (с целью коррекции анемии легкой степени), кальций-Д3 никомед (для профилактики недостатка кальция). При объективном обследовании: видимые слизистые и кожные покровы чистые, бледно-розового цвета, печень не увеличена. При биохимическом исследовании крови обнаружено повышение уровня АСТ до 60,7 Ед/л, АЛТ — до 64,3 Ед/л, ЩФ — до 470 Ед/л, ГГТП — до 17,5 Ед/л, общий билирубин — до 21,62 мкмоль/л, прямой билирубин — до 15,89 мкмоль/л, непрямого билирубин — до 5,43 мкмоль/л. Серологические маркеры вирусных гепатитов и аутоиммунных заболеваний печени отрицательные. Предшествующие заболевания печени больная отрицает, с токсичными веществами контакта не имела, алкоголь и наркотики не употребляет. Повышение трансаминаз определено впервые. УЗИ печени отклонений от нормы не выявило. С учетом лекарственной нагрузки при проведении ЭКО и ведении беременности, повышения уровня печеночных ферментов выставлен диагноз «лекарственный гепатит с холестатическим компонентом» и назначено лечение урсодезоксихолевой кислотой (3 капсулы в сутки). При этом с целью коррекции фетоплацентарной недостаточности назначается терапия актовегином, аспирином, реамберином, рефортаном.

В течение последующих нескольких дней кожный зуд нарастает, уровень трансаминаз продолжает повышаться: АСТ — до 196 Ед/л, АЛТ — до 162 Ед/л, ЩФ — до 507 Ед/л, при этом сохраняется стабильный уровень билирубина. Пациентка осмотрена гастроэнтерологом, проводится коррекция ле-

чения, к урсосу дополнительно назначают гептрал 800 мг/сут в/в капельно и дексаметазон 8 мг/сут в/в капельно. Все другие лекарственные ЛС были отменены.

Несмотря на коррекцию лечения, активность сывороточных ферментов с каждым днем увеличивается. Уровень активности АСТ достигает 420,8 Ед/л, АЛТ — 339,7 Ед/л, что превышает нормальные значения практически в 10 раз. Уровень ЩФ не превышает двух норм. Спустя 10 дней от момента поступления пациентки в клинику, учитывая отрицательную динамику лабораторных показателей, предшествующее ЭКО, риск развития жирового гепатоза у беременной, высокий риск перинатальной гибели плода, было решено провести досрочное разрешение родов путем операции кесарева сечения. В послеоперационный период продолжалось лечение гептралом и урсосаном. Постепенно печеночные пробы стали приходить к норме. На 10-е сутки после операции больная выписана с содержанием АСТ в крови 17 Ед/л, АЛТ — 39,3 Ед/л, ЩФ — 393 Ед/л. Больной рекомендовано продолжить прием урсосана (3 капсулы в день) в течение двух месяцев, дюфалака с целью нормализации работы кишечника в послеоперационном периоде.

Таким образом, следует отметить, что беременность требует чрезвычайной осторожности при назначении ЛС. При необходимости назначения лекарственной терапии беременным ее ожидаемый риск должен превалировать над возможным риском для здоровья самой женщины и плода. Терапию следует проводить только теми препаратами, которые допустимы для соответствующего срока беременности. Желательно не использовать комбинаций лекарственных средств и назначать минимальную эффективную дозу (с учетом особенностей фармакокинетики ЛС у беременных) на минимальный промежуток времени. Назначая лекарственные препараты беременной, врач должен постоянно контролировать состояние пациентки, обращая особое внимание, на функционирование печени.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Акушерство. Национальное руководство / Э. К. Айламазян, В. И. Кулаков, В. Е. Радзинский, Г. М. Савельев — М. : ГЕОТАР-медиа, 2009. — 1200 с.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей / под ред. В. Т. Ивашкина. — М. : Изд. дом «М-Вести», 2002. — 416 с.
3. **Еремина Е. Ю.** Билиарная патология / Е. Ю. Еремина. — Саранск : [б. и.], 2010. — 70 с.
4. Клинические особенности острых лекарственных гепатитов / А. И. Хазанов, С. В. Плюснин, А. П. Васильев [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2009. — № 4. — С. 31–40.

5. Первое всероссийское фармакоэпидемиологическое исследование «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных»: основные результаты / О. Н. Ткачева, А. Ю. Бевз, Е. А. Ушкалова, Н. А. Чухарева // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 4. — С. 112–117.
6. Применение жаропонижающих и обезболивающих лекарственных средств при беременности: результаты первого всероссийского фармакоэпидемиологического исследования «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных» / О. Н. Ткачева, А. Ю. Бевз, Е. А. Ушкалова, Н. А. Чухарева // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 6. — С. 82–87.
7. Роль комплексной профилактики фетоплацентарной недостаточности в улучшении исходов беременности высокого риска / А. Э. Каспарова, И. И. Мордовина, Л. А. Сус [и др.] // Лечащий врач. — 2011. — № 11. — С. 8–12.
8. **Рудакова Е. Б.** Роль витаминно-минеральных комплексов в профилактике осложнений беременности / Е. Б. Рудакова, М. А. Пилипенко, О. М. Бурова // Лечащий врач. — 2008. — № 5. — С. 72–74.
9. **Ушкалова Е. А.** Проблемы безопасности применения лекарственных средств во время беременности и кормления грудью / Е. А. Ушкалова, О. Н. Ткачева, Н. А. Чухарева // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 2. — С. 4–7.
10. **Ушкалова Е. А.** Профилактическое применение высоких доз витаминов С и Е у беременных женщин / Е. А. Ушкалова, О. Ю. Романова, Т. С. Илларионова // Врач. — 2011. — № 2. — С. 74–76.
11. **Ушкалова Е. А.** Лекарственные поражения печени / Е. А. Ушкалова // Врач. — 2007. — № 3. — С. 1–4.
12. **Ушкалова Е. А.** Лекарственные поражения печени и регуляторные решения / Е. А. Ушкалова, Э. А. Коровякова // Рос. мед. журн. — 2012. — № 1. — С. 18–23.
13. Фармакотерапия при тошноте и рвоте у беременных / Е. А. Ушкалова, О. Ю. Романова, Т. С. Илларионова // Врач. — 2011. — № 3. — С. 24–28.

Поступила 07.12.2012.

УДК 616.329/.33:330.59

ОЦЕНКА ОСОБЕННОСТЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

О. В. Василькина, Е. Ю. Еремина

Освещены результаты анкетирования пациентов, имеющих жалобы на изжогу/регрurgитацию не реже 1 раза в неделю, с целью изучения особенностей качества жизни больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), занимая в последние годы лидирующие позиции среди всей патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), стала одной из самых актуальных и изучаемых в современной гастроэнтерологии. Согласно Монреальскому соглашению (2006) ГЭРБ — это состояние, развивающееся, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих пациен-

та симптомов и/или развитие осложнений [2, с. 10]. Основными симптомами заболевания являются изжога, отрыжка, срыгивание, одинофагия, дисфагия.

Актуальность выделения проблемы ГЭРБ определяется целым рядом обстоятельств. Во-первых, эпидемиологические исследования последних лет показали, что по частоте и распространенности ГЭРБ выходит на лидирующие позиции среди других

© Василькина О. В., Еремина Е. Ю., 2013