

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕРМАТОМИКОЗОВ (ОБЗОР)

¹Шевяков М.А. (профессор кафедры), ²Медведева Т.В. (врач-дерматовенеролог)

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (¹кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии); ²НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина), Санкт-Петербург, Россия

© Шевяков М.А., Медведева Т.В., 2012

Побочные эффекты при применении антифунгальных средств – актуальная проблема клинической микологии. Группу риска по лекарственным поражениям печени при назначении антифунгальных средств составляют пациенты, страдающие от алкогольной болезни печени, а также лица, инфицированные гепатотропными вирусами, с метаболическим синдромом, одновременно получающие другие потенциально гепатотоксические лекарственные средства. Клиническая картина лекарственных поражений печени включает слабость, желтуху, дискомфорт и боли в правом подреберье, кожный зуд. Лабораторная диагностика лекарственного повреждения печени основана на биохимических исследованиях крови (превышение уровня АСТ, АЛТ, билирубина, гамма-ГТП, щелочной фосфатазы), а также на данных УЗИ, КТ и МРТ печени, в некоторых случаях – эластографии и морфологических исследованиях биоптатов печени. Серьезные проявления гепатотоксичности, требующие отмены препарата, при лечении тербинафином отмечали в 1% случаев, а при лечении итраконазолом – в 7,7%. Терапия лекарственных поражений печени основана на применении гепатопротекторов с доказанной эффективностью, например, адеметионина.

Ключевые слова: дерматомикозы, лекарственные повреждения, печень

DRUG-INDUCED LIVER INJURES DUE TO TREATMENT OF DERMATOMYCOSES (REVIEW)

Shevyakov M.A. (professor of the chair), Medvedeva T.V. (dermatovenereologist)

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (¹Chair of clinical mycology, allergology and immunology); ²Kashkin Research Institute of Medical Mycology), St. Petersburg, Russia

© Shevyakov M.A., Medvedeva T.V., 2012

* Контактное лицо: Шевяков Михаил Александрович
Тел.: (812)303-51-46

Side effects in the application of antifungal preparations is actual problem of clinical mycology. Risk group on drug-liver injury in the appointment of antifungals include patients infected with hepatotropic viruses, suffering from alcoholic liver disease, metabolic syndrome, while other potentially hepatotoxic receiving drugs. The clinical picture of drug liver disease characterized by weakness, jaundice, discomfort and pain in the right upper quadrant, as well as skin itch. Laboratory diagnosis of drug liver damage based on biochemical studies of blood (excess levels of AST, ALT, bilirubin, gamma-GTP, alkaline phosphatase), as well as data on ultrasound, CT and MRI of the liver; in some cases – elastography and liver biopsy morphological studies. Serious manifestations drug-induced liver injuries requiring discontinuation of the drug in the treatment of terbinafine observed in 1% of cases, and treatment with itraconazole – 7,7%. Treatment of drug-induced liver injuries based on the application hepatoprotectors with proven efficacy, such as ademetionin.

Key words: dermatomycoses, drug-induced side effects, liver

Противогрибковые препараты, используемые перорально для лечения онихомикозов и распространенных микозов гладкой кожи (например, флуконазол, итраконазол, тербинафин), могут вызывать лекарственные поражения печени. Известно, что большинство лекарственных средств подвергается биотрансформации в печени, поэтому именно печень наиболее уязвима для многих лекарственных средств и их метаболитов. Развитие поражения печени является основной причиной прекращения клинических испытаний новых фармакологических средств. Даже тщательно проведенные клинические испытания не всегда позволяют выявить гепатотоксические свойства лекарственных препаратов, иногда серьезные неблагоприятные эффекты обнаруживают только после их внедрения в широкую медицинскую практику [1]. В 1990 г. под эгидой Совета Международной Организации по Медицинским Наукам (CIOMS) группа экспертов разработала рекомендации и критерии по определению причастности лекарственного препарата к развитию поражения печени. В целом, гепатотоксические реакции описаны более чем у 800 лекарственных средств, а их общая частота составляет от 1:10.000 до 1:100.000 случаев их назначения. Лекарственное поражение печени отмечают у 2-5% госпитализированных лиц. Лекарственные гепатиты представляют собою 40% всех острых гепатитов у больных старше 40 лет. Токсические эффекты лекарств являются причиной 13–25% случаев так называемой «молниеносной» печеночной недостаточности. На долю медикаментозных поражений печени приходится 3,5–9,5% от числа всех регистрируемых неблагоприятных побочных реакций, и примерно в 15% они приводят к летальному исходу [1].

В научной литературе имеются описания 24 случаев тяжелых поражений печени, из которых 11 – с летальными исходами при приеме итраконазола и 16 аналогичных случаев, связанных с приемом тербинафина (в том числе 11 – с летальным исходом), что явилось основанием к рекомендации применения этих препаратов только при наличии лабораторно подтвержденной грибковой инфекции [3].

Лекарственные поражения печени принято подразделять на гепатоцеллюлярные, холестатические и

смешанные. Мишенью токсического действия антимикотиков являются гепатоциты (некроз), желчные протоки и каналы (холестаз) или синусоидальные клетки (эндотелий). Лекарственные препараты могут повреждать паренхиму, приводят к некрозу и апоптозу, стеатозу, холестазу, образованию гранул, сосудистым нарушениям, злокачественному росту.

Механизмы лекарственной гепатотоксичности изучены недостаточно. Принято выделять две группы поражений – собственно токсические и идиосинкразические, которые, в свою очередь, подразделяют на иммуноаллергические и метаболические. Прямое токсическое действие антимикотиков является дозозависимым и их можно предсказать. Напротив, идиосинкразические реакции развиваются реже, только у «восприимчивых» пациентов, и предусмотреть их развитие практически невозможно [2].

Биотрансформация ксенобиотиков, к которым относят и многие антифунгальные средства, протекает в два этапа. На первом этапе происходят опосредованные группой цитохромов Р450 окислительные реакции, которые приводят к образованию активных метаболитов (т.н. свободных радикалов), повреждающих печеночные структуры. На втором этапе наблюдают конъюгацию этих метаболитов с глутатионом, сульфатом или глюкуроном с образованием нетоксичных соединений и последующей экскрецией их с желчью.

Азолы антимикотики (кетоназол, флуконазол, итраконазол, вориконазол, албаконазол и др.) – потенциально гепатотоксичные средства. В частности, при применении флуконазола наблюдали случаи гепатотоксичности (включая редкие случаи с летальным исходом), повышение уровня щелочной фосфатазы, билирубина, сывороточных аминотрансфераз (АЛТ и АСТ), нарушение функции печени, гепатит, гепатоцеллюлярный некроз, желтуху. Применение итраконазола может вызвать транзиторное повышение уровня печеночных ферментов в плазме крови, гепатит, в очень редких случаях – развитие тяжелого токсического поражения печени (в т.ч. острую печеночную недостаточность с летальным исходом). При применении тербинафина внутрь выявляли холестаз, желтуху, лекарственный гепатит.

Полиеновые антимикотики, назначаемые внутривенно (Амфотерицин В), часто вызывают повышение активности печеночных ферментов, их применение запрещено при нарушениях функции печени. В то же время нистатин и натамицин – нерезорбируемые антимикотики, назначаемые внутрь или наружно местно, не гепатотоксичны. Их сывороточная концентрация, даже при длительном применении, клинически незначительна. В то же время отмечают способность таблеток нистатина раздражать слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), вызывая тошноту и «синдром правого подреберья». В связи с этим применение нистатина запрещено у больных с нарушениями функции печени, панкреатитом, у беременных и кормящих женщин. Напротив, натами-

цин, не обладающий гепатотоксичностью и не раздражающий слизистые оболочки ЖКТ, разрешен для применения у всех категорий больных. Эхинокандиновые антимикотики (каспофунгин, микафунгин) также могут вызвать повышение в сыворотке крови активности АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, прямого и общего билирубина [4].

При оценке побочных эффектов лечения дерматомикозов системными антифунгальными препаратами необходимо различать:

1. собственно гепатотоксичность;
2. диспепсические явления, провоцируемые антифунгальными препаратами (боль в животе, тошнота, функциональное расстройство желчевыводящих путей и проч.), но не сопровождающиеся развитием гепатоцеллюлярных или холестатических повреждений печени;
3. панические расстройства у пациентов (они не сопровождаются лабораторными, инструментальными и объективными симптомами).

Клиническая картина лекарственных поражений печени характеризуется слабостью, желтухой, дискомфортом и болями в правом подреберье, а также кожным зудом. Лабораторная диагностика лекарственного повреждения печени основана на биохимических исследованиях крови (превышение уровня АСТ, АЛТ, билирубина, гамма-ГТП, щелочной фосфатазы), а также на данных ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) печени, в некоторых случаях – эластографии и морфологических исследованиях биоптатов печени.

Риск развития лекарственного поражения печени зависит от генетической предрасположенности и фоновой патологии печени у пациента. Учитывая возможное усиление потенциальной токсичности антимикотиков при наличии первичного повреждения печени, мы выделили группы риска по лекарственным поражениям печени при назначении антифунгальных средств. Это пациенты:

- инфицированные гепатотропными вирусами;
- страдающие алкогольной болезнью печени;
- с метаболическим синдромом;
- одновременно получающие другие потенциально гепатотоксические лекарственные препараты, например иммунодепрессанты;
- с аутоиммунными поражениями печени;
- имеющие контакт с токсическими веществами на производстве, например с хлорированными углеводородами, хлорированными нафталинами и дифенилами, бензолом, тяжелыми металлами.

Известно, что значительная часть населения Российской Федерации инфицирована гепатотропными вирусами – чаще вирусами гепатита В и С. В мире число больных хроническим гепатитом С достигает 170 млн. человек, а гепатитом В – приблизительно 400 млн. человек [5]. При активном течении вирусного гепатита возникает угроза развития цирроза пече-

ни и гепатоцеллюлярной карциномы. Эти осложнения можно диагностировать при помощи современных неинвазивных диагностических методик таких, как фибротест и эластография, а также ультразвукового исследования на современных эхосканерах. Изредка у пациентов с вирусным гепатитом можно наблюдать внепеченочные проявления – узелковый полиартериит или мембранозную нефропатию. Хронический вирусный гепатит С является главной причиной цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы и основным показанием к трансплантации печени. Такие пациенты могут получать лечение двумя препаратами – интерфероном и рибавирином в течение нескольких месяцев, однако, проблема лечения вирусного гепатита С далеко не решена, особенно для пациентов с первым генотипом вируса. Появление новых противовирусных средств – ингибиторов протеазы вируса – теласпревира и боцепревира, возможно, позволит значительно повысить эффективность лечения вирусных гепатитов.

По данным ВОЗ (2005), приверженность здоровому образу жизни населения Российской Федерации очень низкая. Так, злоупотребление алкоголем имеет место у 70% мужчин и 47% женщин нашей страны. Считается, что злоупотребление алкоголем возникает при употреблении мужчиной свыше 60 мл этанола в сутки, а для женщин – свыше 30 мл в сутки. Показатель потребления алкоголя в пересчете на чистый спирт в Российской Федерации – один из самых высоких в Европе – 13,5 л на душу населения в год (в среднем, 100 мл сорокаградусного алкогольного напитка в день на каждого жителя). Внешние признаки пациента с алкогольной болезнью характеризуются типичной гиперемией кожных покровов, алкогольной деградацией, проявляющейся в снижении интеллекта и нарушении психологических особенностей личности. При пальпации живота можно отметить увеличение размеров печени. Для уточнения диагноза полезна информация, поступившая от родственников больного.

Метаболический синдром – это комплекс различных метаболических, клинических и гормональных нарушений, сформировавшихся в результате инсулинорезистентности и гиперинсулинизма. Данное понятие включает артериальную гипертензию, дислипидемию, инсулинорезистентность и абдоминальное ожирение. Пациенты с метаболическим синдромом находятся в группе риска по развитию неалкогольной жировой болезни печени, ведущей к стеатозу печени, выраженному фиброзу, циррозу и раку печени с увеличением смертности. Диагностика стеатоза печени доступна с помощью современных ультразвуковых методик – видна характерная картина «снежной бури». При исследовании крови выявляют повышение уровня инсулина и «провоспалительных» цитокинов: ФНО-альфа, лептина, резистина, С-реактивного белка. Критерии диагностики метаболического синдрома следующие: основной признак – центральный (абдоминальный) тип ожирения

(окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см – у мужчин). Также измеряют индекс массы тела для определения степени ожирения (в норме – 18,5–24,9 кг/м²). Дополнительные критерии:

- артериальная гипертензия (АД >140/90 мм рт. ст.);
- повышение уровня триглицеридов <1,7 ммоль/л;
- снижение уровня липопротеидов высокой плотности 1,0 ммоль/л – у мужчин; <1,2 ммоль/л – у женщин;
- повышение уровня липопротеидов низкой плотности >3,0 ммоль/л;
- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак > 6,1 ммоль/л);
- нарушение толерантности к глюкозе: глюкоза в плазме крови через 2 часа после теста толерантности к глюкозе в пределах >7,8 и <11,1 ммоль/л.

Считается, что наличие одного основного и двух дополнительных критериев подтверждают диагноз метаболического синдрома.

Полипрагмазия – одновременное назначение нескольких лекарственных средств – может повышать риск гепатотоксичности, особенно, когда антимиотики применяют вместе с нимесулидом, ацетилсалициловой кислотой и другими нестероидными противовоспалительными средствами, гепарином, статинами, антибиотиками из групп фторхинолонов (например, ципрофлоксацин) и макролидов (например, эритромицин), метотрексатом, эстроген – содержащими контрацептивами, анаболическими стероидами, антиаритмическими средствами (амиодарон) [6,7].

Аутоиммунные заболевания печени, чаще наблюдающиеся у женщин, протекают тяжело, с выраженной клинической симптоматикой и прогрессированием. Лабораторные маркеры аутоиммунного поражения печени дополняются обнаружением высокого уровня сывороточных антинуклеарных и антимитохондриальных антител. Повышение риска гепатотоксичности можно отметить у лиц, долгое время занятых на так называемых «вредных» производствах – производстве полиэтилена, лаков, красок и растворителей. К этой группе традиционно относят сварщиков, газорезчиков, маляров, аккумуляторщиков и металлургов [8].

В ходе диссертационной работы, выполненной в микологической клинике НИИ медицинской микологии Санкт-Петербургской МАПО (ныне – СЗГМУ им И.И.Мечникова), побочные реакции в группе пациентов, получавших тербинафин по традиционной методике, изучали у 500 человек. Среди легких побочных реакций, которые не повлекли за собой отмену препарата, отмечали: у двух пациентов (0,4%) – обратимое нарушение вкуса, у 5 (1%) – развитие дискомфорта в области правого подреберья, легкой тошноты при сохранении нормального уровня всех лабораторных показателей функции печени.

К серьезным побочным реакциям, повлекшим за

собой отмену тербинафина, относили повышение активности аминотрансфераз в 2,5 и более раза по сравнению с нормативными показателями. Тербинафин по этой причине был отменен у 5 человек (1%). Случаев развития острого лекарственного гепатита не обнаружили, повышение уровня аминотрансфераз было асимптомным и выявлено в процессе наблюдения этих показателей через 3-4 недели от начала лечения тербинафином.

Из 39 пациентов, получавших итраконазол в режиме пульс-терапии, у троих (7,7%) наблюдали серьезные неблагоприятные побочные эффекты, повлекшие за собой отмену препарата: у одного развился острый токсический гепатит, у второго – повысился уровень аминотрансфераз в 3 раза, в третьем случае возник отек лица и шеи.

В процессе лечения гризеофульвином (17 человек) не было зарегистрировано значительных изменений уровня печеночных энзимов, однако у одного пациента отмечали повышение уровня билирубина более чем в 1,5 раза по сравнению с верхней границей нормы [9].

Лечение лекарственных поражений печени основано на применении гепатопротекторов с доказанной эффективностью (например, адеметионина, урсодезоксихолевой кислоты).

Адеметионин (гептрал) – гепатопротектор, обладающий детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими, холеретическими и нейропротекторными свойствами, а также антидепрессивной активностью. Гептрал восполняет дефицит адеметионина и стимулирует его выработку в организме, в первую очередь, в печени и мозге. Адеметионин участвует в биологических реакциях метилирования фосфолипидов клеточных мембран, белков, гормонов, нейромедиаторов; транссульфатирования – предшественник цистеина, таурина, глутатиона (обеспечивает окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации), коэнзима ацетилирования. Адеметионин повышает содержание глутамина в печени, цистеина

и таурина в плазме; снижает содержание метионина в сыворотке, нормализуя метаболические реакции в печени. Адеметионин оказывает холеретическое действие, обусловленное повышением подвижности и поляризации мембран гепатоцитов, вследствие стимуляции синтеза в них фосфатидилохолина. Это улучшает функцию ассоциированных с мембранами гепатоцитов транспортных систем желчных кислот и способствует пассажу желчных кислот в желчевыводящую систему. У пациентов с диффузными заболеваниями печени (цирроз, гепатит) с синдромом внутрипеченочного холестаза адеметионин снижает выраженность кожного зуда и изменений биохимических показателей, в том числе – уровня прямого билирубина, активности щелочной фосфатазы, аминотрансфераз. Холеретический и гепатопротекторный эффекты адеметионина, назначаемого в суточной дозе 800-1600 мг, сохраняется до 3 месяцев после прекращения лечения [4].

В большинстве случаев при развитии лекарственной токсичности необходима отмена антифунгального средства и продолжение лечения с использованием действующих местно форм антимикотиков.

Профилактика лекарственной гепатотоксичности основана на требованиях к поведению пациента и регулярном исследовании печеночных показателей крови, особенно у пациентов из групп риска. Пациент должен быть информирован о потенциальном риске при приеме препарата и обязан строго соблюдать диету с ограничением острой, жирной, жареной пищи, специй и исключением алкогольных напитков. При назначении большинства антифунгальных препаратов целесообразно проводить контроль уровня биохимических показателей функции печени в крови не реже 1 раза в 3-4 недели.

По-видимому, в аспектах возможного лекарственного повреждения печени, представляет интерес профилактическое назначение адеметионина (гептрала) одновременно с назначением системно-действующих антифунгальных препаратов, особенно – в группах риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств // Руководство по фармаконадзору. – М.: «Книго-центр», 2004. – 199 с.
2. Суханов Д.С., Иванов А.К. Гепатопротекторная терапия лекарственных поражений печени при туберкулезе органов дыхания. Информационно-методическое письмо. – СПб., 2009. – 50 с.
3. *Current problems in pharmacovigilance*. – 2001. – Vol. 27. – P. 11.
4. *Регистр лекарственных средств России* РЛС Энциклопедия лекарств. – 20 вып. – М.: РЛС-МЕДИА, 2011.
5. Романцов М.Г., Сологуб Т.В., Горячева А.Г. Современный подход к адекватной терапии хронических гепатитов. Эффективность этиотропной и патогенетической терапии, оценка качества жизни, риск развития исходов заболевания. – СПб., 2010. – 64 с.
6. Байкова И.Е., Никитин И.Г. Лекарственное поражение печени // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 11, №1.
7. Белоусов Ю.Б. Лекарственные поражения печени, ассоциируемые с макролидами. Очевидна ли связь? // Русский медицинский журнал, Том 19, №18 (412), 2011. С.3-7.
8. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1993. – 544 с.
9. Медведева Т.В. Сравнительная характеристика системных антимикотиков в терапии микозов кистей и стоп с онихомикозом: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – СПб., 2004. – 21 с.

Поступила в редакцию журнала 15.01.2012

Рецензент: Авалуева Е.Б.