

Лекарственные поражения печени и особенности гепатотоксичности в клинике кожных болезней

С.С.Вялов

Кафедра общей врачебной практики ГОУ ВПО Российский университет дружбы народов

Проблема лекарственной токсичности особенно остро встает в дерматологии при лечении ряда заболеваний с применением отдельных групп препаратов. К указанной группе заболеваний относятся прежде всего микозы, бластомикоз, поздние стадии грибовидного микоза, рефрактерный псориаз, псориаз артрита, кожная эритропоэтическая порфирия, ретикулярная эритродермия, амилоидоз кожи, гистоплазмоз, ослабленные больные с иммунодефицитами и развивающимися на их фоне бактериальными ангиоматозами и саркомой Капоши и целый ряд других заболеваний.

Безусловно, лечение перечисленной тяжелой патологии требует детально продуманного подхода к терапии, в особенности при наличии фоновых заболеваний. Связано это с тяжестью заболевания и наличием побочных и гепатотоксических реакций ряда используемых препаратов, развитием лекарственного гепатита.

К числу медикаментозных средств, способных вызывать тяжелые поражения печени, относятся даже такие широко используемые безрецептурные препараты, как парацетамол [1]. Тяжелые гепатотоксические реакции описаны у людей, часто принимающих спиртные напитки в небольших количествах на фоне приема относительно невысоких доз парацетамола (2,6 г/сут). Парацетамол является одной из основных причин развития тяжелых гепатотоксических реакций у детей, например синдрома Рейя (генерализованное повреждение митохондрий и развитие острой печеночной энцефалопатии вследствие лечения респираторных вирусных инфекций у детей до 12 лет). Причем исследования показывают, что в ряде случаев они развиваются при приеме значительно меньшей разовой дозы препарата, чем установленный порог токсичности – 120–150 мг/кг [2].

Наиболее часто гепатотоксические эффекты встречаются у лиц, вынужденных длительно принимать лекарственные препараты, неблагоприятно воздействующие на печень: статины, некоторые антибиотики, нестероидные противовоспалительные (НПВП), противовирусные и психотропные препараты, лекарственные средства, используемые для лечения ревматических заболеваний, реже используемые противоопухолевые и противотуберкулезные препараты. В настоящее время развитие лекарственных поражений печени описано при применении более тысячи лекарственных препаратов, при этом частота развития острых и хронических лекарственных гепатитов

составляет, по данным разных авторов, 6–8 случаев на 100 тыс. пациентов [3].

Известной в дерматологии является гепатотоксичность противогрибковых препаратов, иммунодепрессантов (азатиоприн, метотрексат), препаратов золота (тауредон, кризанол, ауринофин). Усугубляет состояние пациента необходимость использования длительного непрерывного курса терапии для достижения стойкой ремиссии (табл. 1).

Механизмы развития лекарственных поражений печени

Развитие поражений печени может происходить с вовлечением различных механизмов. Принципиально важно то, что вызываемые лекарственными препаратами реакции не только определяются дозой и кратностью приема, но и путем выведения лекарственного средства из организма. Поскольку большая часть препаратов метаболизируется в печени изоферментами системы цитохромов P-450, структура которых кодируется отдельными генами, их разнообразие определяет индивидуальные особенности развития лекарственных поражений печени.

В условиях сочетанной патологии, например при нарушении оттока желчи, может происходить накопление некоторых препаратов и их метаболитов в организме, что создает высокий риск развития побочных эффектов. Таким образом, может происходить накопление циклоsporина, который выводится преимущественно с желчью.

Изменение состава белков плазмы, снижение скорости кровотока могут изменять скорость метаболизма некоторых препаратов, что повышает риск гепатотоксичности. Не все случаи повреждения печени можно объяснить образованием токсичных метаболитов. Существует и иммунный механизм, заключающийся во взаимодействии активного вещества препарата или его метаболита с белками паренхимы пече-

Таблица 1. Основные факторы риска развития заболеваний печени (в дерматологии)

Инфекционные	Вирусные, бактериальные, паразитарные
Лекарственные	Гепатотоксичность препаратов
Аутоиммунные	Аутоиммунные и системные заболевания
Токсические	В том числе алкоголь, яды, излучение

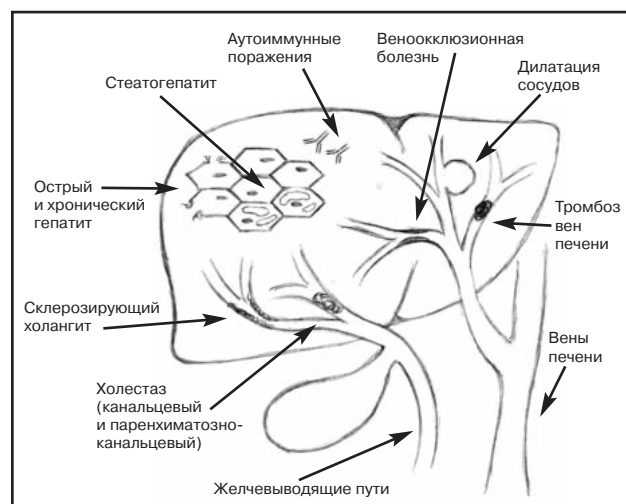


Таблица 2. Лекарственные поражения печени (по Э.П.Яковенко и соавт., 2009, с изменениями)

Тип поражения печени	Лекарственные препараты
Поражения паренхимы печени и гепатоцитов	
Острый лекарственный гепатит (острый некроз гепатоцитов, воспалительная инфильтрация)	Противогрибковые (кетоназол, флуконазол), антибиотики (стрептомицин, амикацин, рифампицин), бета-блокаторы (атенолол, метопролол), ниацин, фулуамид, такрин, пемолин, противоэпилептические (клозепам)
Хронический лекарственный гепатит (некроз гепатоцитов, воспалительная инфильтрация, фиброз)	Миноциклин, нитрофураны, клофибрат, изониазид
Стеатогепатит (стеатоз с некрозом гепатоцитов, фиброз)	Метотрексат, ретиноиды, амиодарон, триметоприм/сульфометоксазол, противовоспалительные (парацетамол, ацетилсалициловая кислота), синтетические эстрогены, аминохинолоны (делагил, плаквенил), тетрациклин, антагонисты кальция, вальпроевая кислота
Фиброз печени	Азатиоприн, половые гормоны
Митохондриальные гепатопатии	Тетрациклины (доксциклин, метациклин), аналоги нуклеозидов для лечения вирусных инфекций (диданозин, зальцитабин, зидовудин), вальпроат натрия
Сосудистые поражения	
Веноокклюзионная болезнь (обструкция печеночных и портальных вен)	Цитостатики, азатиоприн, циклофосфан, производные мочевины
Тромбоз и облитерация венных сосудов	Половые гормоны, контрацептивы
Дилатация синусоидов и пелиоз (аневризмоподобное расширение синусоидов, образование крупных полостей, заполненных кровью)	Азатиоприн, половые гормоны, анаболические стероиды, антиэстрогены (тамоксифен), антигонадотропные (даназол)
Холестатические поражения	
Канальцевый холестаз (без воспалительных изменений)	Циклоспорин А, андрогены, эстрогены, контрацептивы, анаболические стероиды
Паренхиматозно-канальцевый холестаз (с воспалительными изменениями)	Азатиоприн, синтетические пенициллины, макролиды (эритромицин), нитрофураны, сульфаниламиды, сульфонилмочевина
Протоковый холестаз	Бензоксипрофен (снят с производства)
Билиарный сладж	Фибраты, цефтриаксон, цефтазидим
Склерозирующий холангит	5-фторурацил, тиабендазол
Поражения по типу гиперчувствительности	
Гепатит с системными поражениями («пестрые некрозы», эозинофильная инфильтрация, формирование гранулем)	Сульфаниламиды (септрин, сульфасалазопиридазин, фанзидар), НПВП, тиреостатики (пропилтиоурацил, тиамазол), хинин, противосудорожные (фенитоин, карбамазепин), аллопуринол, квинидин
Опухолевые поражения	
Опухоли печени	Эстрогены, андрогены, гестагены, антиандрогены (даназол, ципротерон)

ни и развитии иммунной реакции на вновь образовавшийся белок [4].

В связи с возможностью развития гепатотоксичности при назначении и подборе терапии необходимо учитывать исходное состояние печени и наличие фоновых заболеваний. Некоторые морфологические варианты основных лекарственных поражений печени уже достаточно хорошо изучены. Определена взаимосвязь между препаратами и механизмами их действия на печень, а также клиническая форма их проявлений (табл. 2).

Контроль состояния печени на фоне терапии

Основная проблема выявления лекарственных гепатитов, как и гепатитов в целом, связана с особенностями иннервации печени, следствием чего является отсутствие жалоб пациента и клинической симптоматики. Они могут колебаться от полностью бессимптомной картины и слабовыраженных признаков, таких как тошнота, потеря аппетита, дискомфорт в животе до выраженной желтухи, печеночной энцефалопатии, печеночной колики, острой печеночной недостаточности и печеночной комы.

Как правило, клинические проявления гепатита маскируются симптомами основного заболевания, по поводу которого назначалось медикаментозное лече-

ние. Лекарственные гепатиты могут развиваться как в течение нескольких дней, так и нескольких лет после начала приема препарата [5].

Распознавание лекарственной патологии печени представляет для врача определенные трудности. В процессе уточнения диагноза необходимо тщательно собрать анамнез и проанализировать все возможные причины развития заболевания, уточнить принимаемую пациентом дозировку препарата, а также длительность курса, возможность самостоятельного бесконтрольного приема каких-либо препаратов пациентом.

В этом отношении значимым является временной интервал между приемом препаратов и возникновением симптоматики, предположительной считается реакция, возникшая в течение 5–90 дней. При этом этиологическим считается временной интервал между отменой препарата и снижением уровня печеночных ферментов на 50%, составляющий 8–30 дней. Окончательным подтверждением служит возникновение аналогичного поражения печени при повторном введении препарата, если это допустимо [6].

В связи с этим для предотвращения развития тяжелых лекарственных осложнений терапии необходимо проведение постоянного или периодического контроля общего состояния организма и состояния печени в частности, причем как в процессе лечения, так и

Таблица 3. Дифференциальная диагностика основных печеночных синдромов

Синдром	АЛТ, АСТ	ГГТП, ЩФ	Билирубин	Альбумин, ПТИ	Гамма-глобулины
Синдром цитолиза (разрушение гепатоцитов)	↑	↑ или N	N	N или ↓	N
Синдром холестаза (нарушение оттока желчи)	↑	↑	↑	N	N
Синдром иммунного воспаления (аутоиммунный механизм)	↑	↑ или N	N	N	↑
Синдром печеночно-клеточной недостаточности (снижение синтетической функции печени)	↑ или N	↑ или N	N	↓	N

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза; ЩФ – щелочная фосфатаза; ПТИ – протромбиновый индекс.

после завершения курса терапии. Обычно для текущего контроля используется определение уровня трансаминаз как показателей процессов цитолиза и разрушения гепатоцитов в начале курса лечения, во время лечения по необходимости, по окончании лечения. Несколько реже используются ультразвуковые методы диагностики. Однако зачастую они являются менее информативными, поскольку отражают только морфологические изменения ткани печени, не отражая функциональных изменений. В дифференциальной диагностике основное значение уделяется нескольким синдромам поражения печени (табл. 3) [7].

Возможны различные схемы мониторинга состояния печени при назначении гепатотоксичных препаратов. Традиционно определяется исходное состояние печени с помощью лабораторной и ультразвуковой диагностики. При обнаружении патологии обсуждается вопрос предварительного назначения гепатопротективной терапии и одновременного назначения лечения основного заболевания. Затем осуществляется текущий контроль состояния печени через 48–72 ч после начала терапии, последующий контроль на 7-й день, далее каждые 2–3 нед и по завершении курса терапии.

Лечение лекарственных поражений печени заключается в отмене гепатотоксичных препаратов, за исключением назначенных по жизненным показаниям. Для коррекции состояния используются гепатопротекторы с учетом преобладающего механизма гепатотоксичности (табл. 4) [8, 9].

Предотвращение гепатотоксичности

К сожалению, в последние годы все меньше внимания уделяется профилактике развития заболеваний, так же как и компенсации развития побочных эффектов от лечения. Даже наиболее часто встречающиеся побочные реакции от НПВП зачастую не предотвращаются. При лечении препаратами, применение которых связано с возможными побочными эффектами, врачи обычно акцентируют свое внимание на профилактике желудочно-кишечных осложнений, часто забывая о том, что лекарственные средства способны приводить к повышению активности печеночных ферментов, а в ряде случаев (особенно при наличии факторов риска) и к тяжелым поражениям печени [10].

Использование профилактических курсов гепатопротекторов перед проведением основного курса терапии позволяет сократить явления гепатотоксичности в процессе лечения. По данным разных авторов, эта схема позволяет сократить количество побочных реакций на 36–42%. Для профилактики лекарственных поражений печени возможно назначение гепатопротекторов различных групп в стандартной дозировке курсом 2–4 нед. В определенных случаях при отсутствии выявленного лекарственного взаимодей-

ствия возможно назначение гепатопротекторов параллельно с курсом основной терапии, что также приводит к снижению частоты побочных реакций.

Гепатотоксичность при лечении микозов

В практике врача-дерматолога наиболее часто встречается гепатотоксичность при применении противогрибковых препаратов. В настоящее время актуальной проблемой дерматологии являются дерматофитии и грибковые заболевания в целом.

По данным международных исследований, микозы гладкой кожи составляют около 2%, а микозы стоп и онихомикозы (микозы ногтей) – примерно по 22% от общей обращаемости к врачу-дерматологу или врачу общей практики. При этом заболеваемость микозами стоп и онихомикозами выросла в 2,5 раза за последние 10 лет, с ежегодным приростом около 5%. В России число больных онихомикозами варьирует от 4,5 до 15 млн человек [11, 12].

В лечении микозов используют как местную, так и системную терапию. Практика показывает, что одно только местное лечение в большинстве случаев не приводит к полному излечению пациентов. Местная терапия эффективна только при лечении заболевания легкой степени тяжести или в ситуациях минимальной распространенности процесса.

В настоящее время наиболее актуальной является системная терапия микозов. Системная терапия показана и при острых воспалительных процессах, везикулобуллезных формах инфекции. Она включает препараты итраконазол, тербинафин и реже флуконазол [13].

Продолжительность лечения любым препаратом зависит от клинической формы онихомикоза, распространенности поражения, степени подногтевого гиперкератоза, пораженного ногтя и возраста больного. Для расчета продолжительности используется специальный индекс КИОТОС, в настоящее время признанный как терапевтический стандарт во многих странах мира и рекомендованный зарубежными дерматологическими ассоциациями [14].

Применение противогрибковых препаратов, назначаемых в течение от 6 нед при онихомикозе кистей и от 12 нед при онихомикозе стоп, зачастую сопровождается явлениями гепатотоксичности [15].

Использование длительных курсов противогрибковых препаратов может приводить к некрозу гепатоцитов, развитию синдрома цитолиза, острых и хронических лекарственных гепатитов. Для коррекции состояния печени при подобных патологических процессах используются в зависимости от степени выраженности и скорости развития гепатотоксичности парентеральные или пероральные курсы гепатопротективной терапии, S-адметионин, урсодезокси-холевая кислота, в тяжелых случаях глюкокортикостероиды [8, 9].

Таблица 4. Тактика лечения при различных лекарственных поражениях печени

Поражение печени	Тактика
Лекарственный гепатит (острый или хронический)	Прекращение токсического воздействия
	S-адеметионин (парентерально)
	Последующий переход на пероральные формы
	Глюкокортикостериды
Стеатогепатит	Урсодезоксихолевая кислота
	Белковая диета (1,5 г/кг массы)
	S-адеметионин (парентерально)
	Витамины группы В (парентерально)
	Последующий переход на пероральные формы
Фиброз печени	Эссенциальные фосфолипиды
	Флавоноиды расторопши
	S-адеметионин
Канальцевый холестаз	Урсодезоксихолевая кислота
Паренхиматозно-канальцевый холестаз (с воспалительными изменениями)	Гепатопротекторы
	Урсодезоксихолевая кислота
Склерозирующий холангит	Глюкокортикостериды
	Эссенциальные фосфолипиды
Сосудистые поражения печени	Определение состояния коагуляции:
	Гипер-/Гипокоагуляция + коррекция
	Пентоксифиллин
	S-адеметионин
Аутоиммунное поражение печени	Глюкокортикостероиды
	Урсодезоксихолевая кислота
	S-адеметионин

Гепатотоксичность при лечении псориаза

Псориаз является одним из наиболее распространенных заболеваний. В России псориаз встречается у 1% населения. Несмотря на то, что весьма детально изучен патогенез псориаза, лечение его по-прежнему остается одной из самых актуальных и сложных задач дерматологии. Терапия псориаза чаще всего является комплексной и включает общую, местную терапию и физиотерапевтические процедуры.

В настоящее время для системной терапии применяются цитостатики (метотрексат) и кортикостероидные препараты, внутрь и парентерально (преднизолон, метипред, дексаметазон), но их применение ограничено из-за серьезных побочных явлений.

Глюкокортикостероиды показаны при эритродермическом, каплевидном и артропатическом варианте течения болезни. Они вводятся внутримышечно в виде коротких курсов. Одноразовое введение или непродолжительный курс лечения позволяет избежать значительных побочных явлений, что является одним из препятствий для лечения псориаза [16].

Для лечения рефрактерных форм псориаза, в том числе пустулезного и эритродермического, с успехом применяют иммуносупрессор циклоsporин А. В большинстве случаев применяют разовую дозу 5 мг/кг в сутки; в настоящее время она считается оптимальной, так как ее увеличение может привести к частым побочным явлениям – гепатотоксичности, нефротоксичности и гипертензии.

Длительность курса терапии также ограничена возможностью развития побочных реакций и составляет 8–12 нед, после чего при необходимости может проводиться поддерживающая терапия в течение 1–1,5 мес под контролем сывороточного креатинина, уровня трансаминаз и артериального давления. Циклоспорин А применяется в виде монотерапии или в комбинации с другими средствами (кортикостероиды, метотрексат).

Использование в лечении псориаза, в особенности длительном, цитостатиков (метотрексат), иммуносупрессантов (циклоспорин), а также глюкокортикостероидов приводит к развитию гепатотоксичности, развитию и прогрессированию стеатогепатита, фиброза печени, поражению сосудов, вен печени по дилатационному или окклюзионному типу, развитию канальцевого и паренхиматозно-канальцевого холестаза, что значительно осложняет процесс лечения. В первую очередь это отражается на отмене или снижении дозировок препаратов, необходимости проведения коррекционной терапии для восстановления состояния сосудов и паренхимы печени у больного псориазом.

Гепатотоксичность является одной из главных причин снижения доз иммуносупрессивных препаратов и иногда отказа от терапии этими средствами. Однако гепатотоксичный препарат не всегда можно отменить или заменить другим, более безопасным. Поэтому сопроводительная гепатопротективная терапия при проведении иммуносупрессивного лечения, безусловно, целесообразна [17].

Для коррекции состояния печени при подобных патологических процессах используются в зависимости от степени выраженности и скорости развития гепатотоксичности парентеральные или пероральные курсы S-адemetионина, урсодезоксихолевая кислота, пентоксифиллин с последующим применением пероральных гепатопротекторов различных групп [8, 9].

Подобные схемы коррекции патологии печени подтверждаются данными многочисленных исследований. Так, данные исследования, проведенного с участием 100 пациентов с псориазом и сочетанной патологией гепатобилиарной системы, показали положительный эффект гепатопротективной терапии у таких пациентов. Применение в комплексной терапии больных псориазом с сопутствующей патологией гепатобилиарной системы адemetионина (Гептрал) в дозе 800 мг в сутки в течение 15 дней приводит к достоверному снижению концентрации маркеров эндотоксикоза и активирует антиоксидантную систему организма [18].

В ходе исследования у больных псориазом с сопутствующей патологией гепатобилиарной системы была отмечена активация процессов перекисного окисления липидов. При этом применение адemetионина в комплексной терапии активировало антиоксидантную систему организма, что сопровождалось снижением концентрации малонового диальдегида (7,65 ммоль/л до лечения, 6,2 ммоль/л – после) и увеличением концентрации α -токоферола (10,0 ммоль/л до лечения, 12,2 ммоль/л – после), и достоверно снижало концентрацию маркеров эндогенной интоксикации (веществ низкой и средней молекулярной массы). Адemetионин в комплексной терапии данной категории больных приводил к достоверному уменьшению степени тяжести патологического процесса (снижение индекса PASI) и улучшению качества жизни.

Выбор гепатопротектора для сопроводительной терапии

В настоящее время на рынке представлен большой ассортимент гепатопротекторов. Однако все препараты для восстановления печени имеют различную эффективность и профиль безопасности.

В настоящее время для лечения заболеваний печени широко используются эссенциальные фосфолипиды. При их распространенности эффективность данной группы препаратов в предотвращении развития фиброза и цирроза не доказана. А механизм действия фосфолипидов ограничивает их применение при тяжелых и среднетяжелых формах заболеваний печени.

Изучение эффективности растительных препаратов, например флавоноидов расторопши, также никем не проводилось, поэтому можно только предполагать о механизме их действия и возможной эффективности.

Для лечения холестатических заболеваний печени «золотым стандартом» терапии являются препараты урсодезоксихолевой кислоты, имеющие портфолио из большого количества исследований и отзывов практикующих врачей об их эффективности. Однако препараты урсодезоксихолевой кислоты зарегистрированы только для лечения первичного билиарного цирроза, билиарного рефлюкс-эзофагита и растворения холестериновых камней желчного пузыря. В связи с этим применение данной группы препаратов с гепатопротективной целью весьма ограничено.

В свете последних научных данных о гепатопротекторах представляются интересными результаты сравнительного исследования клинической эффективности применения препаратов S-адemetионина (Гептрал) и эссенциальных фосфолипидов у 60 пациентов, страдаю-

Рис. 1. Динамика индекса PASI на фоне терапии (баллы).

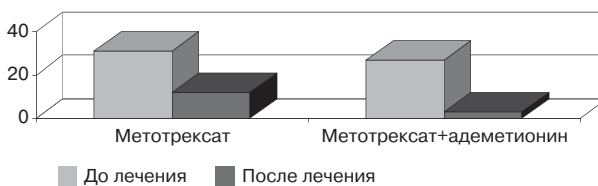
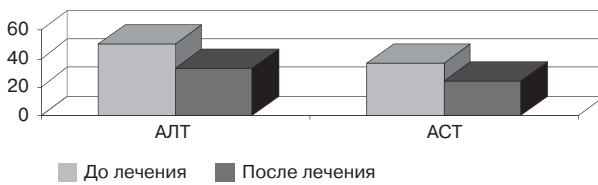


Рис. 2. Динамика печеночных трансаминаз на фоне лечения (%).



щих псориазом. В исследовании оценивались индексы тяжести псориазического процесса, качества жизни, ультразвуковые критерии поражения кожи при псориазе, а также биохимические показатели функции печени.

В результате проведенного лечения с использованием адemetионина констатируется достоверное уменьшение индексов тяжести псориаза, улучшение качества жизни, нормализация биохимических показателей печени. Кроме того, отмечено уменьшение толщины эпидермиса и дермы, увеличение ультразвуковой плотности последних, более равномерное распределение эхо-сигнала по всем слоям дермы как по сравнению с группой пациентов, получивших эссенциальные фосфолипиды, так и с контрольной группой [19].

По результатам исследования включение в комплексную терапию препарата адemetионина у больных среднетяжелым бляшечным псориазом в фазе прогрессирования является вполне обоснованным и по своей эффективности превосходит использование эссенциальных фосфолипидов.

Использование адemetионина (Гептрал) позволяет не только нормализовать основные биохимические показатели печени, уменьшая выраженность цитолиза и холестаза, но и способствует разрешению псориазических высыпаний на коже, что, вероятно, связано с детоксикационной активностью и опосредованным участием в процессах кератинизации.

Использование гепатопротекторов в комплексной терапии псориаза

При рассмотрении сопроводительной терапии псориаза встает вопрос совместимости и одновременного использования гепатопротективных и гепатотоксичных препаратов, например цитостатиков (метотрексат), иммуносупрессантов (циклоспорин), а также глюкокортикостероидов. Важным представляется отсутствие лекарственного взаимодействия между препаратами, наличие или отсутствие эффектов потенцирования действия лекарственных средств.

В рамках вопроса совместимости лекарственной терапии было проведено множество клинических исследований, которые подкреплены личным опытом практикующих врачей. Высокая терапевтическая эффективность метотрексата при псориазе доказана в многочисленных плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях. В настоящее время он остается одним из основных препаратов выбора в лечении тяжелых форм дерматоза [20].

Метотрексат является потенциальным ингибитором фермента дигидрофолатредуктазы и подавляет

продукцию пуринов. Он угнетает синтез ДНК, а это, в свою очередь, обеспечивает иммунодепрессивное действие. При псориазе метотрексат тормозит усиленную пролиферацию кератиноцитов, а также угнетает продукцию таких медиаторов воспаления [21].

Метотрексат не влияет на иммунокомпетентные клетки и кератиноциты, но может тормозить деление и вызывать гибель других пролиферирующих клеток, в первую очередь в желудочно-кишечном тракте, костном мозге и печени. Поскольку у больных псориазом нередко выявляется патология гепатобилиарной системы, снижение гепатотоксического действия является необходимым условием проведения системной терапии заболевания [22].

Одним из интересных результатов представляется исследование совместного применения метотрексата и адеметионина (Гептрал). В исследовании участвовали 37 пациентов, страдающих псориазом. Пациенты 2 групп получали традиционную терапию и метотрексат по схеме Weinstein–Frost. В одной из групп также применялся гепатопротектор – адеметионин [23].

Исследование показало, что в результате лечения в группе стандартной терапии индекс PASI снизился в 2,7 раза (с 30,3 до 11,2 балла), во 2-й группе, получавшей комплексную терапию с применением адеметионина, – в 11 раз (с 26,2 до 2,4).

При проведении терапии в 2 группах наблюдали повышение активности трансаминаз в пределах нормальных значений. В группе терапии без гепатопротектора содержание АСТ увеличилось на 37%, во 2-й группе на фоне применения адеметионина показатель изменился лишь на 23%; уровень АЛТ повысился на 50% по сравнению с 34% в группе, получавшей гепатопротектор. В результате применения адеметионина наблюдалась нормализация содержания ГГТ у 45,5% пациентов. В группе, получавшей только метотрексат, отмечалась разнонаправленная динамика без нормализации показателя (рис. 1, 2).

Средний балл качества жизни больных до лечения составил 46, после лечения с использованием адеметионина он снизился до 16, что указывает на позитивное влияние данного вида терапии на качество жизни пациентов.

Отдельного внимания заслуживает антидепрессивный эффект адеметионина (Гептрал), что является очень важным свойством для препарата, поскольку у большинства больных псориазом наблюдаются беспокойство и мнительность, тревожность, эмоциональная неустойчивость, раздражительность и утомляемость, негативно влияющие на качество жизни.

Результаты другого исследования, в котором была применена новая методология исследования патогенеза и клиники депрессий у 105 больных псориазом, позволяют сделать следующие выводы: у больных псориазом преобладают «вторичные» депрессивные состояния, возникновение которых связано с основным заболеванием. В силу того, что любая депрессия, в свою очередь, может неблагоприятно влиять на течение псориаза, существует настоятельная необходимость в назначении антидепрессанта [24].

По результатам данного исследования в качестве препарата выбора может быть рекомендован адеметионин, гепатопротектор, активный в отношении гепатотоксичности, вызванной иммуносупрессивными препаратами, также активный в отношении тревоги.

Заключение

В связи с высокой частотой возникновения реакций гепатотоксичности в дерматологической практике, в частности при лечении микозов и псориаза,

необходимо использование гепатопротекторов при проведении основного курса терапии.

Необходимо проведение мониторинга состояния функции печени при использовании противогрибковой, иммуносупрессорной, цитостатической терапии.

Предпочтительно проведение профилактических курсов гепатопротективной терапии перед началом лечения препаратами с прогнозируемым развитием гепатотоксичности.

Представляется целесообразным включение в комплексную терапию псориаза препаратов из группы гепатопротекторов, обладающих антидепрессивным эффектом, с точки зрения необходимости элиминации основных провоцирующих факторов (нарушение функции гепатобилиарной системы, нестабильность психоэмоционального статуса, повышенная тревожность, депрессия) и в качестве сопроводительной терапии при лечении иммуносупрессивными препаратами.

Литература

- Житникова Л.М. Эссенциальные фосфолипиды в практике интерниста. РМЖ. 2011; 28: 1741–5.
- Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Caravati EM et al. 1998 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 1999; 17: 435–87.
- Журавель Е.В., Дроздов С.М. Фосфолипидные препараты в гепатологии: реалии и перспективы. *Провизор* 1998; 12: 35–7.
- Шульenkova Ю.О. Лекарственные поражения печени. *Справ. поликлинич. врача*. 2008; 8: 29–32.
- Ушкалова Е.А. Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине. *Фарматека. Гастроэнтерология*. 2003; 10 (73): 10–5.
- Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Агафонова Н.А. Патогенетические подходы к терапии лекарственных поражений печени. *Cons. Med.*, 2009; 1: 3–6.
- Вялов С.С. Общая врачебная практика: диагностическое значение лабораторных исследований. 4-е изд. М., 2010.
- Вялов С.С. Клинико-патофизиологические аспекты гепатопротективной терапии у лиц молодого возраста. *ДокторФру*. 2011; 5 (64): 42–8.
- Вялов С.С. Изменение спектра иммунных маркеров и лимфоидного спектра при хронической патологии печени. *Кардиосоветник*. 2011; 2 (3): 67–73.
- Reilly TP, Brady JN, Marchik MR et al. A protective role for cyclooxygenase-2 in drug-induced liver injury in mice. *Chem Res Toxicol* 2001; 14: 1620–8.
- Сергеев В.Ю., Сергеев А.Ю. Дерматофитии: новое в диагностике, терапии и профилактике наиболее распространенных микозов человека. *Дерматология*. 2008; 1.
- Ломоносов К.М., Цыкин А.А. Онихомикоз: этиология, диагностика, клиническая картина и лечение. *Дерматология*. 2008; 2.
- Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. *Руководство для врачей*. 2-е изд. М., 2008.
- Сергеев А.Ю. Индекс для клинической оценки онихомикоза и расчета продолжительности терапии системными антимикотиками. М., 1999.
- Потекаев Н.С. Программа лечения онихомикоза у взрослых. *РМЖ*. 2005; 5: 249–50.
- Олисова О.Ю. Псориаз: эпидемиология, патогенез, клиника, лечение. *Дерматология*. 2010; 4.
- Хобейш М.М. Гептрал в терапии псориаза. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2009; 84–6.
- Котельникова А.В., Фролова О.И., Раева Т.В. и др. Клинико-метаболическая эффективность применения Гептрала (адеметионина) у больных псориазом с патологией гепатобилиарной системы. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2009; 5: 1–8.
- Бакулев А.Л., Кравченко С.С. Применение гепатопротекторов при псориазе: сравнительная клинико-лабораторная и ультрасонографическая оценка эффективности. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2010; 1: 1–8.
- Бадюкин В.В., Корсакова Ю.Л. Метотрексат – вопросы безопасности. *Фарматека*. 2004; 12: 73–4.
- Резникова М.М., Тогова Л.Т., Путицын А.Ю. и др. Изменение биохимических тестов крови при тяжелых формах псориаза и их коррекция препаратом эссенциале форте Н. В помощь практическому врачу. 2003; 5: 49–50.
- Загретдинова Р.М., Филимонов М.А., Трусов В.В. и др. Функциональные нарушения гепатобилиарной системы у больных псориазом и возможности их коррекции. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2006; 3: 13–4.
- Узрюмова Е.В. Адеметионин в цитостатической терапии псориаза. *Вест. дерматол. и венерол.* 2010; 2: 1–4.
- Кикта С.В., Дробизев М.Ю., Белоусова Т.А. Депрессия у больных псориазом. *Фарматека*. 2010; 11: 81–7.