

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОГО ГЕПАТИТА НА ПРИЕМ АТОРВАСТАТИНА

Куприянова И.Н.¹, Филимонова В.А.²

¹ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России, ²МУ ЦГБ №2

С целью снижения холестерина (ХС), который играет роль в патогенезе как сердечно-сосудистых, так желудочно-кишечных заболеваний (хроническая HCV-инфекция, неалкогольная жировая болезнь печени, первичный билиарный цирроз) ведущими, эффективными и относительно безопасными препаратами считаются статины [1,2]. Печень является для них и органом-мишенью, и местом их метаболизма. Специфическое влияние статинов на печень как на орган-мишень связано с тем, что в гепатоците происходит биосинтез ХС, продукция липопротеинов и катаболизм липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Аторвастатин поступает в организм в виде лактонового пролекарства, далее подвергается гидролизу для превращения в активную форму с участием микросомальных ферментов цитохрома СYP3A4 [1,2]. Применение любых статинов может сопровождаться феноменом «трансаминита» в 3% случаев в отсутствие гепатотоксичности: транзитное бессимптомное повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), реже – щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутамил-транспептидазы (ГГТП) и билирубина крови в 3 раза и более по сравнению с верхней границей нормы в первые 12 недель лечения, что является поводом для отмены препарата [1-4]. Механизм повышения уровня трансаминаз до конца не ясен. Его объясняют изменениями липидных компонентов мембраны гепатоцитов, приводящих к повышению ее проницаемости с последующей «утечкой» печеночных ферментов и проникновением в их кровь. Уровень гипертрансаминаземии при приеме статинов носит дозозависимый характер [1-4]. Согласно результатам метаанализа J.H. Hey-Hadavi et al. (2006) безопасности различных доз аторвастатина (10, 20, 40 и 80 мг/сут), выявлена зависимость между частотой печеночных побочных эффектов и дозой: частота подъема трансаминаз была соответственно 0,1%, 0%, 0,2%, 0,5% (в группах плацебо – 0,2%) [2]. По данным The National Lipid Association Statin Safety при оценке причин повышения трансаминаз у пациентов, принимающих статины, выраженное и стойкое повышение их уровня часто связано с лекарственным взаимодействием, а также наличием сопутствующих заболеваний, например стеатогепатита. При приеме статинов описаны случаи поражения печени гепатоцеллюлярного, холестатического и смешанного типов, которые клинически протекают с синдромами цитолиза гепатоцитов, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности [3,4]. Приводим свой клинический случай лекарственного гепатита на прием аторвастатина (торвакарда).

Больной Е., 53г. после выявления на медицинском осмотре бессимптомной гиперхолестеринемии был назначен аторвастатин (торвакард) в дозе 20 мг с рекомендацией врача входить ровно через 3 месяца для контроля уровня ХС. Через месяц от начала приема препарата стали беспокоить общая слабость, утомляемость, тупые боли в правом подреберье, горечь, сухость во рту, вздутие живота. Самостоятельный прием в течение трех недель Эссенциале Н (6 капс/сут) не привел к значимому улучшению самочувствия. На 2-м месяце приема статина в течение 2-х недель отмечалась лихорадка до 37,8С⁰, которая самостоятельно прошла. Нарастающая слабость, синдром «правого подреберья», диспепсические жалобы продолжали сохраняться. По назначению врача через 3 месяца от начала приема торвакарда ввильась на присм. В связи с выявленными жалобами, наличием гипертрансаминаземии (АЛТ= 13,5N, АСТ=8,4N) была госпитализирована в неотложном порядке в состоянии средней тяжести. Объективно со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой систем патологии не было выявлено. Живот при пальпации мягкий, чувствительный в правом подреберье. При пальпации край печени плотной консистенции, ровный, гладкий. Границы печени по Курлову: 10(1)×9×9 см. Исключены вирусный, аутоиммунный и стеатогепатит. При ЭГДС: рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки. Проведенные обследования не позволили связать

абдоминальный болевой и диспепсический синдромы с обострением сопутствующих заболеваний (в анамнезе с 1999 г. язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии, в 2009 г. холецистэктомия в плановом порядке по поводу ЖКБ). По биохимическим данным был диагностирован цитолитический синдром: патогенетический вариант сочетания некрозов гепатоцитов (АЛТ= 10,6N, АСТ=5N) и паренхиматозно-каналикулярного холестаза (ЩФ=2,2N, ГТПП=15N) при нормальных значениях общего билирубина, ХС [4]. С диагнозом: Острый лекарственно-индуцированный (статиновый) гепатит, высокая степень активности с синдромом холестаза. Соп. заболевания: Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, фаза ремиссии. ЖКБ, холецистэктомия в 2009 г. получала лечение: отмена статина, урдокса по 15мг/кг/сут, гептрал по 800 мг в/в 10 дней, затем внутрь. Нормализация температуры наступила на 2-й день после отмены статина. К 15-му дню отмечено снижение уровня трансаминаз (АЛТ=3N, АСТ=1,8N), ЩФ (1,3N) и ГТПП (7,9N). Выписана в удовлетворительном состоянии с умеренной слабостью под наблюдением гастроэнтеролога с рекомендациями продолжить лечение (гептрал, урдокса внутрь). Нормализация биохимических показателей наступила в течение двух последующих месяцев и сохраняется в течение полугода.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует, что пациентам с гиперлипидемиями на фоне терапии статинами необходим динамический контроль за возможным развитием нежелательных реакций (НР) [3,4]. Появление жалоб через месяц от начала терапии можно объяснить НР atorvastatina, который в $\geq 2\%$ случаев вызывает диспепсию, тяжесть в подреберье. Прием Эссенциале Н не привел к улучшению самочувствия, возможно спровоцировал и/или усугубил паренхиматозно-каналикулярный холестаз [4]. Слабость нарастала, в течение 2-х недель отмечалась лихорадка (возможно НР atorvastatina). Главными признаками, отличающими трансаминалит от гепатотоксичности статинов, является повышение АЛТ более 10 норм (позиция FDA, 2000) [2]. Таким образом, у пациентки сформировался острый лекарственно-индуцированный (статиновый) гепатит с синдромом цитолиза гепатоцитов (АЛТ=10,6N, АСТ=5N) и паренхиматозно-каналикулярного холестаза (ЩФ=2,2N, ГТПП=15N). Этиологическая роль atorvastatina в развитии поражения печени у данной больной является «определенной» - 90 и более дней от начала приема препарата, гепатотоксическая реакция «очень предположительной» - снижение уровня трансаминаз на 50% от избыточного выше верхней границы нормы в течение 8 дней после отмены препарата при исключении других причин поражений печени [4]. Таким образом, согласно рекомендациям экспертов по оценке побочного действия статинов на печень The National Lipid Association Statin Safety (США) (2006) важен мониторинг за гепатотоксичностью [5]. FDA предписывает указывать в инструкциях по применению статинов исследовать уровень трансаминаз до начала лечения, через 12 недель после начала лечения, после увеличения дозы препарата и затем периодически. Врачи должны настойчиво относиться к сообщению больных, принимающих статины, о симптомах, которые могут быть признаком возможного токсического влияния терапии на печень (слабость, диспепсия, боли в подреберье). Кроме этого, мы считаем, что врач, назначивший статины должен предупреждать больного о НР и активно обращаться за медицинской помощью при появлении этих симптомов (чего не было сделано в данном конкретном случае). При обнаружении врачом признаков клинически значимого повреждения печени у больных, применяющих статины, терапия ими должна быть прекращена, больной должен быть направлен на консультацию к гастроэнтерологу или гепатологу [2,5]. Назначение Эссенциале Н патогенетически обосновано при остром гепатите при отсутствии холестаза, но не вданном клиническом случае [4]. Препаратами выбора при наличии холестатического синдрома являются УДХК, адеметсонин 2-3 месяца до нормализации биохимических данных[4].

CLINICAL CASE OF DRUG-INDUCED HEPATITIS TO RECEIVE ATORVASTATINA
Kupriyavova I.N., Filimonova V.F.

Describes a clinical case of acute drug-induced hepatitis, a high degree of activity with cholestasis to accept torvakard. Positive dynamics in therapy from using the UDHK and ademetonin at the same time.

Keywords: clinical case, torvakard, officinalis (statinovyj) hepatitis, UDHK, ademetonin

ФАРМАКОТЕРАПИЯ В СПОРТИВНОЙ ТРЕНИРОВКЕ

Лапшина Е.Е., Паначев В.Д.

Пермский национальный исследовательский политехнический университет

Восстановление общей и спортивной работоспособности после физических нагрузок представляет собой часть комплексной системы восстановления в спорте. Она имеет черты, общие с системой восстановления спортивной работоспособности здоровых спортсменов в процессе тренировок и соревнований и определенные специфические особенности [1]. Основными задачами восстановительных мероприятий, проводимых у спортсменов являются: 1) восстановление общей физической подготовленности, 2) восстановление нормальной реакции сердечно-сосудистой и дыхательной систем на физическую нагрузку, 3) полное функциональное восстановление ОДА, 4) психологическая подготовка. Восстановление спортивной работоспособности достигается путем проведения комплексных восстановительных мер.

Материалы и методы

Восстановительные мероприятия, проводимые у спортсменов, действуют в двух основных направлениях: Во-первых, средства, направленные на повышение общей неспецифической устойчивости организма, его защитных сил и сопротивляемости, повышение пластических и энергетических ресурсов организма, регулирующей функции нервной системы. Сюда относятся: рациональное питание, витамины, некоторые фармакологические средства, физические факторы общего действия, массаж, режим, личная гигиена, закаливание, климатические факторы. Во-вторых, средства специального действия, направленные на быстрейшее восстановление функций, непосредственно пострадавших в течение тренировочного процесса или при данном конкретном повреждении или травме, назначаемые строго индивидуально в зависимости от характера состояния спортсмена. В каждое из этих направлений входит воздействие физическими факторами, которые благодаря физиологичности своего действия и отсутствия побочных эффектов после их применения, широко используются в спортивной практике для восстановления и повышения работоспособности спортсменов, а также для профилактики и лечения различных заболеваний. Высокой биологической активностью, способствующей полноценному восстановительному эффекту, обладают физические факторы – как естественные (солнце, воздух, вода), так и преформированные – тепло-, свето-, электро- и гидропроцедуры. Они повышают сопротивляемость организма, влияют на его реактивность, улучшают теплорегуляцию, кровоснабжение и обменные процессы в тканях, закаливают организм [2].

Результаты

Выбор и методика использования восстановительных факторов обусловлены состоянием организма, временем года, погодными и климатическими факторами. При подборе процедур необходимо учитывать особенности нервнопсихического статуса спортсмена, поскольку процедуры могут оказывать как преимущественно успокаивающее, так и возбуждающее действие на организм. Целесообразно курсовое назначение процедур не более чем в течение 2-3 недель с учетом их совместности, не перегружая излишне организм [1]. Особенность воздействия климатических факторов в отличие от многих других воздействий состоит в том, что эти факторы являются естественными раздражителями для организма человека. Они имеют общебиологическое значение [2]. Эти положения особенно актуальны в спортивной практике, так как частые переезды, порой из одной климатической зоны в другую могут неблагоприятно сказаться на адаптационных механизмах спортсмена [3]. При лечении травм и заболеваний опорно-двигательного аппарата, а также в процессе реабилитации особенно часто используются такие методы, как электрофорез, ультразвук,