

Лекарственный вестник. 2022. Т. 23, № 2. С. 3–6.

Обзорные статьи

Научная статья

УДК 615.28-615.065

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

*Владимир Иванович Петров*¹, *Анастасия Юрьевна Рязанова*²✉,
*Наталья Сергеевна Привальцева*³, *Дмитрий Александрович Некрасов*⁴

^{1, 2, 3, 4} Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоград, Россия

¹ Научный центр инновационных лекарственных средств, Волгоград, Россия

³ Клиника № 1 Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия

¹ brain@sprintnet.ru ID: 148296. ORCID 0000-0002-0258-4092

²✉ nastasyakus@mail.ru ID: 632151. ORCID 0000-0002-4778-5015

³ nata.privalceva@yandex.ru ID: 1118470

⁴ dmitiynekrasov@mail.ru ID: 1050689

Аннотация. В исследовании был проведен анализ информации о распространённости гепатотоксичных реакций при применении противовирусных и патогенетических препаратов для повышения безопасности фармакотерапии пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: поражения печени, COVID-19

В конце 2019 г. в городе Ухань в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19, которая в последствие приняла масштабы пандемии [1]. В настоящее время во всем мире продолжается изучение клинических и эпидемиологических особенностей заболевания и проводится активный поиск и разработка новых способов лечения и профилактики.

За время прошедшее от начала пандемии схемы этиотропной и патогенетической терапии претерпели значительные изменения. По мере накопления опыта назначения лекарственных препаратов разных групп, отмечались в том числе данные о побочных эффектах от их применения. Одним из основных и значимым побочным нежелательным эффектом терапии, выявляемым у пациентов, была лекарственно-индуцированная гепатотоксичность.

Гепатотоксичность является одним из наиболее частым и опасным нежелательным эффектом

фармакотерапии. Лекарственно-индуцированное поражение печени является сложной клинической проблемой. Встречается множество клинико-морфологических вариантов, которые могут варьировать по тяжести от бессимптомного повышения печеночных трансаминаз до развития фульминантной печеночной недостаточности. Диагноз в большинстве случаев ставится методом исключения, не существует четко прописанных принципов терапии, за исключением отмены лекарственного препарата. Поэтому на настоящий момент остаются актуальными вопросы оценки безопасности применения лекарственных препаратов, профилактики и выявления факторов риска развития поражения печени на фоне фармакотерапии.

За время прошедшее от начала пандемии в качестве этиотропной терапии off label применялись такие лекарственные вещества как, хлорохин, гидроксихлорохин, лопиновир/ритонавир, азитромицин, умифеновир, ИФН-α, фавипиравир, ремде-

севир, молнупиравир. Наиболее часто данные о повышении печеночных трансаминаз встречались в исследованиях, где у пациентов применялись гидроксихлорохин, лопиновир/ритонавира, фавипиравир, ремдесивир [1].

Цель работы

Поиск и анализ информации о распространённости гепатотоксичных реакций при применении противовирусных и патогенетических препаратов для повышения безопасности фармакотерапии пациентов с COVID-19.

Гидроксихлорохин – производное 4-аминохинолина, противомаларийный препарат. Препарат также используется в качестве противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии ревматоидного артрита и системной красной волчанке. В начале пандемии данный препарат рассматривался для назначения, как средство для лечения и постконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции. Однако, учитывая многолетний опыт применения препарата и особенность протекания новой коронавирусной инфекции, характеризующиеся повышением уровня печеночных фермента и поражением печени, потребовали проведение анализа и оценки соотношения пользы/рисков.

В своем исследовании у 665 пациентов А. В. Cavalcant и соавт. оценивали результаты применения гидроксихлорохина, азитромицина и их комбинации. В группе комбинированного применения гидроксихлорохина и азитромицина повышение печеночных трансаминаз отмечалось у 26 пациентов (10,9 %). Также в группе применения гидроксихлорохина повышение ферментов печени регистрировалось у 17 пациентов (8,5 %) [2]. М. В. Falcão и соавт. рассматривали клинический случай 29-летней пациентки, принимающей терапию азитромицином с гидроксихлорохином, с подтвержденным COVID-19. Через 24 часа после назначения гидроксихлорохина у пациентки в сыворотке крови отмечалось десятикратное увеличение печеночных трансаминаз, АЛТ (357 Ед/л) и АСТ (469 Ед/л) от исходных значений АЛТ (33 Ед/л) и АСТ (46 Ед/л) [3].

Лопиновир/ритонавир – комбинированный противовирусный препарат для лечения ВИЧ инфекции. Оба компонента являются ингибитором ВИЧ протеаз и способствуют образова-

нию незрелого и неспособного к инфицированию вируса. Ритонавир также ингибирует опосредованный изоферментом CYP3A4 метаболизм лопинавира в печени и косвенно приводит к повышению концентрации лопинавира в плазме крови. В ранее проведенных исследованиях было показано, что он также способен подавлять активность протеазы коронавируса. Данный препарат нашел свое применение в лечении инфекции MERS-CoV. На основе компьютерных моделирований предполагалось, что препарат воздействует на основную протеазу SARS-CoV-2 (эндопептидаза С30, неструктурный протеин Nsp5) [1].

В исследовании Н. Tang и соавт. были проанализированы данные 19782 пациентов. 845 из этих случаев приходилось на пациентов, получающих терапию лопиновиром/ритонавиром.

У 313 (37 %) отмечалось проявление лекарственно-индуцированного поражения печени, у 90 (10,6 %) – тяжелые поражения печени [4].

Фавипиравир – противовирусный препарат, разработанный и зарегистрированный в качестве этиологической терапии гриппа А и В, и новой коронавирусной инфекции COVID-19. Фавипиравир – пролекарство, метаболизируется в клетках до рибозилтрифосфата фавипиравира и избирательно ингибирует РНК-зависимую РНК полимеразу, участвующую в репликации вируса. Р. Kumar и соавт. рассматривали 3 клинических случая индуцированного фавипиравиром повреждения печени. У всех пациентов отмечалось нарастание печеночных трансаминаз (АЛТ 337–352 Ед/л; АСТ 200–456) [5].

Ремдесивир – противовирусный препарат, пролекарство, которое метаболизируется в клетках организма с образованием фармакологически активного метаболита нуклеозидтрифосфата. Ремдесивира трифосфат в качестве аналога АТФ конкурирует с природным АТФ-субстратом за включение в формирующиеся РНК-цепи с помощью РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса SARS-CoV-2, что приводит к задержанному обрыву цепи во время репликации вирусной РНК.

В ряде исследований по безопасности терапии ремдесивиром встречаются данные о нарушениях функции печени у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, связанные с приемом препарата. Так, в исследовании

J. Grein и соавт. изучался опыт применения 5–10-дневных курсов ремдесивира у 53 пациентов с COVID-19. Нежелательные лекарственные события развились у 32 из 53 пациентов.

Наиболее распространенным побочным эффектом в этом исследовании было повышение уровня печеночных трансаминаз у 12 пациентов (23 %). У двоих из четырех пациентов, прекративших лечение, наблюдалось повышением уровня трансаминаз [6].

Аналогичная картина наблюдалась в исследовании, проведенном J. D. Goldman и соавт., оценивавшим оптимальный временной курс для внутривенного введения ремдесивира у 402 пациентов с COVID-19. В качестве наиболее распространенных побочных эффектов сообщалось о повышении уровня АЛТ и АСТ (7 и 6 % соответственно). У 2,5 и 3,6 % пациентов в 5- и 10-дневной группах, соответственно, требовалась отмена лечения из-за повышения уровня трансаминаз [7]. Кроме того, в плацебо-контролируемом двойном слепом клиническом исследовании на общей выборке из 237 пациентов, проведенном Y. Wang и соавт., нежелательные явления были зарегистрированы у 102 (66 %) из 155 пациентов в группе ремдесивира и у 50 (64 %) из 78 – в контрольной группе, из них повышение АСТ у 7 % – в группе ремдесивира, а повышение АЛТ привело к прекращению приема препарата 2 (1 %) пациентов.

Однако наиболее распространенными побочными эффектами для печени, о которых сообщалось в том же исследовании, были гипоальбуминемия 20 (13 %) и повышение билирубина 15 (10 %) пациентов, последнее из которых также вызвало прекращение приема препарата 1 (1 %) пациента [8].

Исследование С. К. Ghosh и соавт. включало 50 пациентов с тяжелым течением COVID-19, из них 25 пациентов получали ремдесивир. АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза были повышены в группе ремдесивира [9].

Не только с этиотропной терапией связывают развитие лекарственно-индуцированного поражения печени у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. В ряде клинических исследований также встречаются данные о гепатотоксичном действии препаратов для патогенетической терапии: глюкокортикостероидов,

парацетамола, биологических генно-инженерных препаратов и др. Особое значение в клинических исследованиях отводится генно-инженерным биологическим препаратам. В большинстве случаев сообщается о повышении уровня печеночных трансаминаз, гамма-глутамилтрансферазы и сывороточного билирубина, гипопропротеинемия. В проводимых исследованиях повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови наблюдалось у значительной доли (10–40 %) пациентов, получавших тоцилизумаб [10].

В исследовании С. Campochiaro и соавт. оценивалась безопасность терапии COVID-19 у 65 пациентов. Временное повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови наблюдалось у 5 (15 %) пациентов, получавших тоцилизумаб и у 6 (18 %) пациентов со стандартным лечением, включающим системные глюкокортикостероиды [11]. S. Gundling и соавт. оценивали безопасность терапии у пациентов, принимающих тоцилизумаб для лечения COVID-19, повышение уровня печеночных трансаминаз наблюдалось у 9 (50 %) пациентов [12]. Безопасность применения тоцилизумаба также оценивалась у беременных с COVID-19 в ретроспективном исследовании I. Jumenez-Lozano и соавт. Большинство из них получали лопиновир/ритонавир, азитромицин, гидроксихлорохин, глюкокортикостероиды и препараты интерферона бета-1b. Повышение печеночных трансаминаз наблюдалось у 2 из 12 пациенток [13].

Заключение

Повреждение печени, вызванное как непосредственно действием лекарственного препарата, так и на фоне основного заболевания COVID-19, остается важной и актуальной проблемой в настоящее время. Не до конца остаются понятными все механизмы гепатотоксичности лекарственных препаратов, что требует проведение дополнительных клинических исследований с оценкой безопасности, определения соотношения риска/пользы применения того или иного препарата и их комбинаций.

Наиболее часто данные о повышении печеночных трансаминаз встречались в исследованиях, где у больных COVID-19 применялись гидроксихлорохин, лопиновир/ритонавира, фавипиравир, ремдесивир.

Применение препаратов с возможным гепатотоксичным действием для лечения больных COVID-19 требует тщательного мониторинга функции печени в процессе лечения, оценки

пользы/риска отмены препарата при выявлении нарушения функции печени и разработки алгоритмов ведения пациентов с нарушениями функции печени и COVID-19.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика, лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство здравоохранения Российской Федерации.
2. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19 / A. B. Cavalcanti, F. G. Zampieri, R. G. Rosa [et al.] // *Engl J Med*. 2020. No. 383. P. 2041–2052. doi: 10.1056/NEJMoa2019014/N.
3. *Melissa Barreto Falcão, Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti, Nivaldo Menezes Filgueiras Filho, Carlos Alexandre Antunes de Brito*. Case Report: Hepatotoxicity Associated with the Use of Hydroxychloroquine in a Patient with COVID-19 // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2020. No. 102(6). P. 1214–1216. doi:10.4269/ajtmh.20-0276.
4. Drug-induced liver injury associated with lopinavir-ritonavir in patients with COVID-19: a disproportionality analysis of U.S. food and drug administration adverse event reporting system (FAERS) data / Huilin Tang, Liyuan Zhou, Xiaotong Li [et al.] / *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2021. No. 43. P. 1116–1122. doi.org/10.1007/s11096-021-01311-5 /
5. Favipiravir-induced Liver Injury in Patients with Coronavirus Disease 2019 / Pramod Kumar, Anand Kulkarni, Mithun Sharma [et al.] // *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2021. Vol. 9(2). P. 276–278. doi: 10.14218/JCTH.2021.00011.
6. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19 / J. Grein, N. Ohmagari, D. Shin [et al.]. // *Engl J Med*. 2020. No. 382. P. 2327–2336. doi: 10.1056/NEJMoa2007016/ N.
7. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19/ Jason D. Goldman, David C. B. Lye, David S. Hui [et al.] // *N Engl J Med*. 2020. No. 383. P. 1827–1837. doi: 10.1056/NEJMoa2015301
8. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial / Yeming Wang, Dingyu Zhang, Guanhua Du [et al.] // *Lancet*. 2020. No. 395. P. 1569–1578. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9
9. Remdesivir Induced Liver Injury and Severe COVID-19 Infection / Chanchal Kumar Ghosh, S. M. Ali Hasan, Suman Dey // *American Journal of Internal Medicine*. 2020. No. 8(6). P. 285–288. doi: 10.11648/j.ajim.20200806.18
10. Tocilizumab and liver injury in patients with COVID-19 / G. Serviddio, R. Villani, G. Stallone [et al.] // *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2020. doi:10.1177/1756284820959183.
11. Efficacy and safety of tocilizumab in severe patients with COVID-19: a single-center retrospective cohort study / Campochiaro C., Della-Torre E., Cavalli G. [et al.] // *Eur J Intern Med*. 2020. No. 76. P. 43–49.
12. Safety of Tocilizumab in Patients with Covid-19 / S. Gundling, A. Popa, C. Tumbush [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. 2021. No. 203. P. 3805. URL: www.atsjournals.org
13. Safety of tocilizumab in COVID-19 pregnant women and their newborn: A retrospective study / I. Jiménez-Lozano, J. M. Caro-Teller, N. Fernández-Hidalgo [et al.] // *J Clin Pharm Ther*. 2021. No. 46(4). P. 1062–1070. doi: 10.1111/jcpt.13394. PMID: 33638257; PMCID: PMC8014796.

Информация об авторах

Петров В. И. – президент Волгоградского государственного медицинского университета, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии, главный внештатный специалист – клинический фармаколог Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, Волгоград, Россия

Рязанова А. Ю. – доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета, кандидат медицинских наук, Волгоград, Россия

Привальцева Н. С. – аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, врач-кардиолог Клиники № 1 Волгоградского государственного медицинского университета

Некрасов Д. А. – аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета, врач инфекционного стационара № 2, ГБУЗ ВОКБЗ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 03.02.2022; одобрена после рецензирования 02.03.2022;

принята к публикации 12.05.2022