

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-09-09>

К вопросу гепатотоксичности препаратов, применяемых в дерматологии

Е.В. Денисова^{1,4}, кандидат медицинских наук,
М.И. Дениева^{2,3}, кандидат медицинских наук,
Е.В. Дворянкова¹, доктор медицинских наук,
К.Т. Плиева⁴,

В.В. Соболев¹, кандидат биологических наук,
И.М. Корсунская¹, доктор медицинских наук, профессор

¹Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва

²Чеченский государственный университет, Грозный

³Республиканский кожно-венерологический диспансер, Грозный

⁴Московский научно-практический Центр дерматовенерологии

и косметологии Департамента здравоохранения Москвы

E-mail: marykor@bk.ru

Кожные реакции на различные препараты встречаются достаточно часто, тогда как реакции со стороны печени возникают реже и могут остаться незамеченными. Многие лекарственные препараты способны вызвать повреждения печени; антиэпилептические препараты, аллопуринол, сульфонамиды, антибиотики и неvirапин входят в пятерку наиболее частых причин лекарственных повреждений печени. Однако не стоит забывать, что список таких препаратов намного больше и в него попадают лекарственные средства, применяемые в различных областях медицины.

Так, системные ретиноиды на фоне длительного приема вызывают изменения в биохимических показателях крови, зачастую эти изменения преходящие и не требуют отмены лечения. Циклоспорин, применяемый в терапии аутоиммунных заболеваний, может вызвать повышение креатинина и острый холецистит. Длительный прием метотрексата даже в низких дозах или применение системных глюкокортикостероидов может стать причиной стеатоза и других повреждений печени.

При назначении препаратов, способных вызвать нарушения со стороны гепатобилиарной системы, необходимо учитывать анамнез и сопутствующие заболевания пациента, проводить регулярный мониторинг биохимических показателей крови и включать в терапию гепатопротективные средства. Врач должен принимать во внимание и возможное лекарственное взаимодействие с препаратами, которые пациент уже принимает, это особенно важно с учетом широкого распространения полипрагмазии.

В своей практике мы часто отдаем предпочтение препарату, содержащему глицирризиновую кислоту и эссенциальные фосфолипиды, поскольку данное сочетание оказывает не только гепатопротективный эффект, но и обладает противовоспалительным действием. Включение в терапию с первых дней гепатопротективных средств позволяет избежать нежелательных гепатотоксических эффектов, которые в некоторых случаях могут возникать бессимптомно или носить необратимый характер.

Ключевые слова: гепатология, дерматология, гепатотоксичность, гепатопротекторы, глицирризиновая кислота, эссенциальный фосфолипиды, поражения печени.

Для цитирования: Денисова Е.В., Дениева М.И., Дворянкова Е.В. и др. К вопросу гепатотоксичности препаратов, применяемых в дерматологии. Врач. 2020; 31 (9): 52–57. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-09-09>

Дерматологические проявления побочных лекарственных реакций встречаются довольно часто, тогда как лекарственное повреждение печени наблюдается значительно реже и не всегда сопровождается очевидными симптомами. Многие лекарственные препараты могут оказывать негативное влияние на функции печени или вызывать аллергические реакции на коже. Сочетание данных реакций организма на препараты может проявляться как синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз или DRESS-синдром.

В случае DRESS-синдрома печень поражается в 90% случаев. При синдроме Стивенса–Джонсона и токсическом эпидермальном некролизе часто встречаются отклонения в биохимических тестах печени, но тяжелые поражения печени встречаются редко [1].

Существует сильная связь генотипа лейкоцитарного антигена человека с проявлением системных лекарственных повреждений, что может проявляться как синдром Стивенса–Джонсона и (или) токсический эпидермальный некролиз. Вполне вероятно, что отсроченная иммуноопосредованная реакция, запускающая кожные проявления, также является причиной гепатита. Лекарственно-специфические лимфоциты обнаруживаются в вовлеченных органах, а также в циркулирующей крови, которые наряду с цитокинами и хемокинами играют важную роль в патогенезе данного процесса [2]. Антиэпилептические препараты, аллопуринол, сульфонамиды, антибиотики и неvirапин являются пятью главными причинами сопутствующего повреждения печени и кожи [1]. Нарушения функций гепатобилиарной системы встречаются и на фоне приема препаратов по поводу различных дерматологических заболеваний.

РЕТИНОИДЫ

Ретиноиды являются как природными, так и синтетическими производными витамина А, некоторые из которых были разработаны для медицинского применения, в основном для замены витамина А, который в высоких терапевтических дозах связан со значительной токсичностью [3]. Различные ретиноиды длительно назначаются при акне, болезни Девержи, ихтиозе, псориазе и кератодермии.

Ретиноиды не накапливаются в печени и не вызывают типичную форму хронического поражения печени, связанного с чрезмерным потреблением витамина А, а участвуют в повышении уровня печеночных ферментов от легкой до умеренной степени в стандартных биохимических анализах крови, но эти повышения обычно бывают бессимптомными и преходящими, разрешаясь спонтанно даже при продолжении терапии. Однако прием нескольких ретиноидов (ацитретин, этретинат, ретинилацетат) связан с клинически выраженным острым поражением печени, которое обычно возникает в течение первых 3 мес терапии, имеет много признаков

гиперчувствительности и может быть тяжелым и даже смертельным [4, 5].

Ацитретин назначается при псориазе, врожденных ихтиозах и болезни Девержи. Нарушения биохимических показателей крови встречаются у $\frac{1}{3}$ пациентов, принимавших ацитретин, хотя отмеченные подъемы, превышающие верхний предел нормы в 3 раза, встречаются только у 1–5% [6, 7]. Эти нарушения, как правило, преходящие, не сопровождаются симптомами и могут устраняться даже при продолжении приема ацитретина, но могут потребовать отмены препарата у 4% пациентов [8].

Ацитретин может вызывать выраженное повреждение печени, сопровождающееся типичными клиническими проявлениями и желтухой [9]. Острый гепатит, вызванный ацитретинном, встречается нечасто, по некоторым данным, у 0,1–0,5% пролеченных пациентов, однако реакция со стороны печени может наступить как через 1 нед, так и в течение 9 мес после начала терапии [10]. Характер повышения уровня ферментов печени обычно гепатоцеллюлярный, но сообщалось и о холестатическом гепатите, вызванном ацитретинном [5].

По нашему собственному опыту, при длительном приеме ацитретина в дозе 40–50 мг после 1 мес терапии в 1,5–2,0 раза повышаются показатели аланин- (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Учитывая это, с первых дней терапии необходимо назначение гепатопротекторов.

При тяжелых формах акне и назначении системных ретиноидов необходим контроль печеночных проб. Интересно отметить, что изотретиноин часто вызывает умеренное повышение аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) в сыворотке. Так, по данным исследования А. Рона и соавт., у 102 пациентов наблюдались повышенные показатели АЛТ и АСТ на фоне первых месяцев приема изотретиноина в дозе 80 мг (n=79) и 40 мг (n=23). Изменение печеночных проб обычно не требовало отмены препарата [11]. Собственные наблюдения также подтверждают подобные изменения биохимических показателей крови, для коррекции которых назначаются гепатопротекторы.

ЦИКЛОСПОРИН

Циклоспорин представляет собой циклический полипептид из 11 аминокислот, который обладает глубокими иммуносупрессивными свойствами, особенно влияющими на Т-клетки и клеточный иммунный ответ. Циклоспорин действует в качестве ингибитора кальциневрина, который отвечает за активацию важного пути передачи сигнала активации Т-клеток [12, 13].

Циклоспорин назначается при торпидных формах псориаза и тяжелом атопическом дерматите.

В нескольких крупных клинических исследованиях начало циклоспориновой терапии было связано

с умеренным повышением уровня билирубина в сыворотке, часто без значительного увеличения сывороточного АЛТ или щелочной фосфатазы (ЩФ) [14–16]. В последнее время эти осложнения появляются реже, возможно, из-за более тщательного дозирования и контроля уровня циклоспорина [17]. Кроме того, при лечении аутоиммунных заболеваний терапия циклоспорином ассоциируется с повышением в сыворотке крови на 30% уровня креатинина у 9,6% пациентов, но нарушения являются бессимптомными и редко требуют коррекции дозы [18]. В ряде случаев циклоспориновая терапия также была связана с билиарным сладжем, который может приводить к острому холециститу, и желчнокаменной болезнью [16]. Случаев хронического гепатита или острой печеночной недостаточности из-за циклоспорина не описано.

ФУРОКУМАРИНЫ

Природный фурукумарин, который содержится в семенах *Psoralea corylifolia*, используется в ПУВА-терапии псориаза и витилиго в качестве фотосенсибилизирующего препарата. Фурукумарин активно поглощается эпидермальными клетками. При воздействии ультрафиолетового (УФ) света фурукумарин образует перекрестные связи между ДНК, вызывая повреждение и гибель клеток. Наиболее распространенная форма фурукумарина известна как 8-метоксален или 8-метоксипсорален [19].

В открытых исследованиях повышение уровня АЛТ или АСТ в сыворотке наблюдалось у 2–12% пациентов, получавших метоксален при ПУВА-терапии. Повышения печеночных проб носили легкий или умеренный временный характер и протекали бессимптомно. Клинически выраженное острое повреждение печени также наблюдалось при пероральной терапии метоксаленом. Время начала варьировало от 1 до 5 мес, типичная задержка составляла от 6 до 8 нед [20–22]. Начало, как правило, незаметное, с появлением тошноты и болей в животе, сопровождающихся желтухой. Лихорадка возникает в некоторых случаях. Типичная картина повреждения печени – гепатоцеллюлярное повреждение. Большинство опубликованных случаев подобной гепатотоксичности были от легкой до умеренной степени тяжести. Тяжелая желтуха и смерть от печеночной недостаточности были описаны у пациентов с существовавшим ранее циррозом печени, у которых развилось дальнейшее острое повреждение печени, обусловленное метоксаленом.

МЕТОТРЕКСАТ

Метотрексат является антифолатом и антимаболитом, который широко используется в терапии псориаза и склеродермии. Он обладает мощной иммуномодулирующей активностью в отношении воспалительных заболеваний. Метотрексат действует путем

ингибирования метаболизма фолата, блокируя дигидрофолиевую кислоту-редуктазу, тем самым ингибируя синтез пуринов и пиримидинов и снижая синтез ДНК и РНК.

Хорошо известно, что длительная терапия низкими дозами метотрексата вызывает повреждение печени, которое может варьировать от простого повышения уровня ферментов печени до развития стеатоза, фиброза и, наконец, цирроза печени. Недавно было обнаружено, что вызванное метотрексатом повреждение печени клинически и гистопатологически сходно с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), и существует большой риск прогрессирования неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) при более высоких кумулятивных дозах или при наличии факторов риска [23, 24]. Метотрексат можно безопасно и эффективно использовать для длительного лечения, если пациенты подвергаются тщательному скринингу перед терапией и регулярному контролю на предмет прогрессирования фиброза и цирроза печени [25]. После прекращения приема метотрексата печеночная дисфункция, если она обнаружена, не прогрессирует и не оказывает существенного влияния на качество жизни.

При длительной терапии метотрексатом в низких и средних дозах повышение значений АЛТ или АСТ в сыворотке крови наблюдается у 15–50% пациентов, но обычно бывает легким и проходящим самостоятельно. Приблизительно у 5% пациентов уровень печеночных ферментов более чем в 2 раза превышает норму, но эти отклонения быстро устраняются при снижении дозы [26].

У 2–20% пациентов, у которых развивается фиброз при длительной терапии метотрексатом, часто имеют место другие факторы риска развития патологии печени, включая чрезмерное употребление алкоголя, ожирение, диабет и одновременное введение других потенциально гепатотоксических агентов. Использование высоких доз метотрексата коррелирует с развитием фиброза печени и частотой цирроза >20% после 5–10 лет лечения [27].

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Глюкокортикостероиды (ГКС) представлены большой группой природных или синтетических стероидных соединений, которые имеют различную степень активности и длительность действия. ГКС широко применяются в дерматологии. Системно они назначаются при различных пузырьных дерматозах. ГКС имеют множественные побочные эффекты из-за разнонаправленности их действия, затрагивающего практически все органы.

ГКС оказывают значительное влияние на печень, особенно при длительном приеме и в дозах, превышающих физиологические. Использование ГКС может привести к увеличению печени и стеатозу [28–30].

Длительное использование ГКС может усугубить течение хронического вирусного гепатита. Важно отметить, что лечение ГКС с последующей отменой или пульс-терапией может привести к реактивации гепатита В и ухудшению или индукции аутоиммунного гепатита *de novo* [31, 32]. Наконец, высокие дозы внутривенных ГКС, в основном метилпреднизолона, связаны с острым повреждением печени, которое может привести к острой печеночной недостаточности и смерти [33]. Таким образом, печеночные осложнения при приеме ГКС обычно представляют собой ухудшение или запуск основного заболевания печени.

Наиболее выраженные изменения печеночных проб наблюдаются у пациентов с пузырьными дерматозами, длительно получающих терапию ГКС даже в низких дозах. Изменения наблюдаются в уровнях АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и ЩФ. Уровень общего билирубина чаще не превышает нормальных значений.

Дерматологические пациенты, как правило, имеют значительное количество сопутствующих патологий, по поводу которых уже получают лечение. Перечисленные лекарственные препараты, за исключением метотрексата и фурукумаринов, в дозировках, применяемых в случаях дерматологических заболеваний, не дают значимых нарушений гепатобилиарной системы, однако могут вступать в синергические реакции с препаратами, назначаемыми по поводу других патологий, например, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, нейропатических нарушений и др. При этом необходимо тщательное изучение анамнеза пациента для назначения альтернативных схем терапии. При невозможности назначить другой препарат следует включать гепатопротекторы в лечение и проводить частый мониторинг биохимических показателей крови.

В качестве гепатопротектора возможно назначение препарата Фосфоглив®, представляющего собой комбинацию глицерризиновой кислоты (ГК) и эссенциальных фосфолипидов (ЭФ).

ГК значительно снижает активность аминотрансфераз печени. Имеются данные, что длительный прием ГК препятствует развитию цирроза печени [34]. В экспериментальных исследованиях продемонстрирована способность ГК подавлять продукцию провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, -6 и фактора некроза опухоли- α – ФНО α). Кроме того, ГК характеризуется псевдо-ГКС активностью, обусловленной ингибированием 11 β -оксистероиддегидрогеназы.

ЭФ на 30–70% состоит из фосфатидилхолина (ФХ). Его основной механизм действия – восстановление структуры мембран клеток печени, которые примерно на 75% (мембраны митохондрий – на 92%) состоят из ФХ, формирующего бислоя. ФХ поддерживает нормальную текучесть и репарацию мембран, действует как антиоксидант, защищает митохондрии

Фосфоглив®

ГНХ Фармстандарт

Забота о печени С УДВОЕННОЙ СИЛОЙ



Единственный гепатопротектор с противовоспалительной активностью^{1,4}



Обладает антиоксидантным и антифибротическим действием^{1,2,3}



Применяется на всех стадиях поражения печени^{1,2,3}



Способствует облегчению течения псориаза и снижению частоты рецидивов

1. Данные из Инструкции по медицинскому применению препарата Фосфоглив 2. Ивашкин В.Т., Бакулин И.Г., Богомолов П.О. и др. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого пострегистрального (IV фаза) клинического исследования «Гепард» (PHG-M2/PO2-12), проведенного с целью оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов (Фосфоглив) при неалкогольной жировой болезни печени. РЖГТК. 2017; 2 (27): 34-43 3. Бакулин И.Г., Бохан Н.А., Богомолов П.О., Гейвандова Н.И. и др. Результаты двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого, многоцентрового пострегистрального клинического исследования (IV фаза) по изучению эффективности и безопасности препарата Фосфоглив в терапии пациентов с алкогольной болезнью печени «Ягуар» (PHG-M2/PO3-12). РЖГТК. 2017; № 27 (3): 57-68 4. Никитин И.Г., Байкова И.Е., Кисляков В.А. и др. Динамика провоспалительных цитокинов у пациентов с алкогольной болезнью печени на фоне лечения Фосфогливом // Лечебное дело. - № 3. - С. 66-74

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

альные и микросомальные ферменты от повреждения, замедляет синтез коллагена и повышает активность коллагеназы [35].

Эффективность и благоприятный профиль безопасности ГК (в составе препарата Фосфоглив®) продемонстрированы в рандомизированных клинических исследованиях при различных патологиях печени [36]. Собственные данные подтверждают эффективность препарата при включении в комплексную терапию псориаза. На фоне приема улучшаются биохимические показатели крови (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, общий билирубин, холестерин и креатинин), а также нормализуется липидный профиль [37–39].

В качестве примера приводим клинический случай.

Пациент В., 34 лет, при поступлении клиническая картина соответствовала диагнозу «пузырчатка», из сопутствующих патологий — хронический холецистит и хронический пиелонефрит вне обострения. Гистологически подтвержден диагноз «листовидная пузырьчатка». В качестве терапии пациенту назначены раствор преднизолона 60 мг внутримышечно с последующим снижением дозы на 15 мг каждый 2 нед, таблетированный преднизолон — 75 мг в течение 1 мес. На 10-е сутки терапии выявлены изменения в биохимических показателях крови: уровень АЛТ превысил норму в 5,7 раза, АСТ — в 2,4 раза, ГГТ — в 3,4 раза, ЩФ — в 1,4 раза, общий билирубин оставался в пределах референтных значений. Пациенту был назначен препарат Фосфоглив®, содержащий ГК и ЭФ, по 2 капсулы 3 раза в день. Через 2 нед отмечена положительная динамика биохимических показателей крови: уровень АСТ нормализовался, АЛТ, ГГТ, ЩФ значительно снизились, но нормы не достигли. Пациенту рекомендовано продолжить прием гепатопротективного средства до прекращения терапии ГКС и нормализации биохимических показателей.

Данный случай показывает необходимость включения гепатопротективных средств с первых дней терапии системными ГКС и другими потенциально гепатотоксичными препаратами при лечении дерматологических заболеваний, не дожидаясь изменений со стороны печени. Важно помнить, что изменения в печени могут протекать бессимптомно и мониторинг биохимических показателей крови поможет предотвратить нежелательные и необратимые изменения со стороны гепатобилиарной системы.

Авторы заявляют об отсутствии финансовых и иных конфликтов интересов.

Литература/Reference

1. Devarbhavi H., Raj S. Drug-induced liver injury with skin reactions: Drugs and host risk factors, clinical phenotypes and prognosis. *Liver Int.* 2019; 39 (5): 802–11. DOI: 10.1111/liv.14004

2. Andrade R.J., Chalasani N., Björnsson E.S. et al. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers.* 2019; 5 (1): 58. DOI: 10.1038/s41572-019-0105-0
3. Liu L.U., Schiano T.D. Vitamin A (retinol). Hepatotoxicity of herbal medications, vitamins and natural hepatotoxins. In: Kaplowitz N., DeLeve L.D., eds. *Drug-induced liver disease.* 2nd ed. New York: Informa Healthcare USA, 2007; pp. 744–6.
4. Grimaud J.C., Langier R., Costa-Legre M.C. et al. Hepatitis due to etretinate. *Presse Med.* 1985; 14: 844–5.
5. Kreiss C., Amin S., Nalesnik M.A. et al. Severe cholestatic hepatitis in a patient taking acitretin. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 775–7.
6. Pang M.L., Murase J.E., Koo J. An updated review of acitretin—a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008; 4: 953–64. DOI: 10.1517/17425255.4.7.953
7. Chalasani N., Fontana R.J., Bonkovsky H.L. et al. Drug Induced Liver Injury Network (DILIN). Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology.* 2008; 135: 1924–34.
8. Sauder M.B., Cheung L., Beecker J. Acitretin-induced hepatitis: when to monitor cholestatic enzymes. *J Cutan Med Surg.* 2015; 19: 115–20. DOI: 10.2310/7750.2014.14051
9. Kragballe K., Jansen C.T., Geiger J.M. et al. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment of severe psoriasis. Results of a Nordic multicentre study. *Acta Dermatol Venereol.* 1989; 69: 35–40.
10. Lérissou M., Ripault M.P., Pageaux G.P. et al. Hepatitis after retinoid percutaneous administration. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2014; 38: e99–e101.
11. Pona A., Cardenas-de la Garza J.A., Haidari W. et al. Abnormal liver function tests in acne patients receiving isotretinoin. *J Dermatolog Treat.* 2019; 1–4. DOI: 10.1080/09546634.2019.1662882
12. Colombo D., Cassano N., Altomare G. et al. Psoriasis relapse evaluation with week-end cyclosporine A treatment: results of a randomized, double-blind, multicenter study. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010; 23 (4): 1143–52. DOI: 10.1177/039463201002300418
13. Khattri S., Shemer A., Rozenblit M. et al. Cyclosporine in patients with atopic dermatitis modulates activated inflammatory pathways and reverses epidermal pathology. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133 (6): 1626–34. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.03.003
14. Klintmalm G.B., Iwatsuki S., Starzl T.E. Cyclosporin A hepatotoxicity in 66 renal allograft recipients. *Transplantation.* 1981; 32 (6): 488–9. DOI: 10.1097/00007890-198112000-00007
15. Kahan B.D., Flechner S.M., Lorber M.I. et al. Complications of cyclosporine-prednisone immunosuppression in 402 renal allograft recipients exclusively followed at a single center for from one to five years. *Transplantation.* 1987; 43 (2): 197–204. DOI: 10.1097/00007890-198702000-00007
16. Lorber M.I., Van Buren C.T., Flechner S.M. et al. Hepatobiliary and pancreatic complications of cyclosporine therapy in 466 renal transplant recipients. *Transplantation.* 1987; 43 (2):35–40. DOI: 10.1097/00007890-198701000-00009
17. Chalasani N., Bonkovsky H.L., Fontana R. et al. United States Drug Induced Liver Injury Network. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology.* 2015; 148: 1340–52. e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.006
18. Harper J.I., Ahmed I., Barclay G. et al. Cyclosporine for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol.* 2000; 142 (1): 52–8. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2000.03241.x
19. Walker D, Jacobs H. Phototherapy in the age of biologics. *Semin Cutan Med Surg.* 2011; 30: 190–8. DOI: 10.1016/j.sder.2011.08.004
20. Berg M., Ros A.M. Treatment of psoriasis with psoralens and ultraviolet A. A double-blind comparison of 8-methoxypsoralen and 5-methoxypsoralen. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1994; 10: 217–20.
21. Choi H.J., Kim S., Hann S.K. et al. The effect on liver transaminases of 5-methoxypsoralen used in systemic photochemotherapy. *Ann Dermatol.* 1995; 7: 51–3.
22. McNeely W., Goa K.L. 5-methoxypsoralen: a review of its effects in psoriasis and vitiligo. *Drugs.* 1998; 56: 667–90. DOI: 10.2165/00003495-199856040-00015
23. Wenk K.S., Arrington K.C., Ehrlich A. Psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25: 383–91. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03841.x
24. Langman G., Hall P.M., Todd G. Role of non-alcoholic steatohepatitis in methotrexate-induced liver injury. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 16: 1395–401. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2001.02644.x

25. Hausteин U.F., Rytter M. Methotrexate in psoriasis: 26 years' experience with low-dose long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000; 14: 382–8. DOI: 10.1046/j.1468-3083.2000.00058.x

26. Ng L.C., Lee Y.Y., Lee C.K. et al. A retrospective review of methotrexate-induced hepatotoxicity among patients with psoriasis in a tertiary dermatology center in Malaysia. *Int J Dermatol.* 2013; 52: 102–5. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2011.05436.x

27. Ros S., Juanola X., Condom E. et al. Light and electron microscopic analysis of liver biopsy samples from rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate therapy. *Scand J Rheumatol.* 2002; 31: 330–6. DOI: 10.1080/030097402320817040

28. Candelli M., Nista E.C., Pignataro G. et al. Steatohepatitis during methylprednisolone therapy for ulcerative colitis exacerbation. *J Intern Med.* 2003; 253: 391–2. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2003.01108.x

29. Stravitz R.T., Sanyal A.J. Drug-induced steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2003; 7: 435–51. DOI: 10.1016/s1089-3261(03)00027-8

30. Dourakis S.P., Sevastianos V.A., Kaliopi P. Acute severe steatohepatitis related to prednisolone therapy. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 1074–5. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05644.x

31. Shiota G., Harada K., Oyama K. et al. Severe exacerbation of hepatitis after short-term corticosteroid therapy in a patients with «latent» chronic hepatitis B. *Liver.* 2000; 20: 415–20.

32. Takahashi A., Kanno Y., Takahashi Y. et al. Development of autoimmune hepatitis type 1 after pulsed methylprednisolone therapy for multiple sclerosis: a case report. *World J Gastroenterol.* 2008; 14 (35): 5474–7. DOI: 10.3748/wjg.14.5474

33. Marínó M., Morabito E., Brunetto M.R. et al. Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Thyroid.* 2004; 14: 403–6. DOI: 10.1089/105072504774193276

34. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Смирнова М.Н. Фиброз печени как показание для терапии у больных хроническими гепатитами. *Эффективная фармакотерапия.* 2015; 2: 22–33 [Mehtiyev S.N., Mehtiyeva O.A., Smirnova M.N. Liver fibrosis as an indication for therapy in patients with chronic hepatitis. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2015; 2: 22–33 (in Russ.)].

35. Василенко И.А., Долгова Г.В., Сорокоумова Г.М. и др. Сравнительное изучение гепатопротективных препаратов Эссенциале® форте Н, Фосфоглив, Эссливер форте. *РМЖ.* 2013; 21 (13): 681–4 [Vasilenko I.A., Dolgova G.V., Sorokoumova G.M. et al. Sravnitel'noe izuchenie gepatoprotektoynykh preparatov Essentiale® forte N, Fosfogliv, Essliver forte. *RMZh.* 2013; 21 (13): 681–4 (in Russ.)].

36. Недогода С.В., Чумачек Е.В., Санина М.С. и др. Препарат «Фосфоглив®» в терапии неалкогольной жировой болезни печени: предварительные результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования «Гепард» (PHG-M2/P02-12). *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2015; 5: 16–22 [Nedogoda S.V., Chumachek Ye.V., Sanina M.S. et al. «Phosphogliv®» for non-alcoholic fatty liver disease: multicenter randomized double blind placebo-controlled trial «Cheetah» (PHG-M2/P02-12). Pilot report. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2015; 5: 16–22 (in Russ.)].

37. Денисова Е.В., Дворянкова Е.В., Плиева К.Т. и др. Патологии гепатобилиарной системы у больных псориазом. *Эффективная фармакотерапия.* 2018; 21: 18–23 [Denisova Ye.V., Dvoryankova Ye.V., Pliyeva K.T. et al. Pathology of the Hepatobiliary System in Patients with Psoriasis. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2018; 21: 18–23 (in Russ.)].

38. Денисова Е.В., Дворянкова Е.В., Дениева М.И. и др. Обоснование применения гепатопротекторов при псориазе. *Врач.* 2018; 29 (9): 85–8 [Denisova E., Dvoryankova E., Denieva M. et al. Rationale for the use of hepatoprotective agents in the treatment of psoriasis. *Vrach.* 2018; 29 (9): 85–8 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-20>

39. Пирюзян А.Л., Денисова Е.В., Дворянкова Е.В. и др. Влияние липидного профиля на коморбидные состояния при псориазе. *Врач.* 2019; 30 (10): 32–4 [Piruzyan A., Denisova E., Dvoryankova E. et al. Combination pathogenetic therapy for psoriasis: relief of inflammation and correction of metabolic disorders. *Vrach.* 2019; 30 (10): 32–4 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-10-06>

ON HEPATOTOXICITY OF DRUGS USED IN DERMATOLOGY

E. Denisova^{1,4}, Candidate of Medical Sciences; **M. Denieva**^{2,3}, Candidate of Medical Sciences; **E. Dvoryankova**¹, MD; **K. Pliyeva**⁴; **V. Sobolev**¹, Candidate of Biological Sciences; Professor **I. Korsunskaya**¹, MD

¹Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow

²Chechen State University, Grozny

³Republican Dermatovenereology Dispensary, Grozny

⁴Moscow Research and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow Healthcare Department, Moscow

Cutaneous reactions to various drugs are quite common, whereas hepatic reactions occur less frequently and may go unnoticed. Many drugs can damage the liver injuries; antiepileptic drugs, allopurinol, sulfonamides, antibiotics, and nevirapine are among the top 5 most common causes of drug-induced liver injuries. But let us not forget that the list of such drugs is much longer and it includes drugs that are widely used in different fields of medicine.

Thus, systemic retinoids used long-term cause changes in blood biochemical parameters; these changes are often transient and do not require treatment discontinuation. Cyclosporine used to treat autoimmune diseases can cause increased creatinine levels and acute cholecystitis. Long-term use of methotrexate, even at low doses, or administration of systemic glucocorticosteroids can induce steatosis and other liver injuries.

When prescribing medications that can cause disturbances in the hepatobiliary system, it is necessary to take into account a patient's medical history and concomitant diseases, to regularly monitor blood biochemical parameters, and to incorporate hepatoprotective agents in therapy. The physician should also take into consideration possible drug interactions with the medications that the patient is already taking; this is particularly important in terms of the widespread use of polypharmacy.

In our practice, we often give preference to a medication containing glycyrrhizic acid and essential phospholipids, since this combination has not only a hepatoprotective effect, but also has an anti-inflammatory effect. The inclusion of hepatoprotective agents in therapy on the first days allows avoidance of unwanted hepatotoxic effects that may be asymptomatic or irreversible in some cases.

Key words: hepatology, dermatology, hepatotoxicity, hepatoprotectors, glycyrrhizic acid, essential phospholipids, liver injuries.

For citation: Denisova E., Denieva M., Dvoryankova E. et al. On hepatotoxicity of drugs used in dermatology. *Vrach.* 2020; 31 (9): 52–57. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-09-09>

Об авторах/About the authors: Denisova E.V. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4887-284X>; Denieva M.I.; Dvoryankova E.V. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-2458-419X>; Pliyeva K.T. ORCID <http://orcid.org/0000-0001-9351-1034>; Sobolev V.V. ORCID <http://orcid.org/0000-0003-4779-156X>; Korsunskaya I.M. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-6583-0318>