

Гепатотоксичность антибактериальных препаратов в терапевтической практике

А.О. Буеверов¹, П.О. Богомолов², Е.Л. Буеверова¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

²Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

В странах Западной Европы и США антибактериальные препараты возглавляют список этиологических факторов *лекарственных поражений печени* (ЛПП) и фульминантной печеночной недостаточности, не связанных с приемом ацетаминофена (парацетамола). В США и Испании на первом месте в списке гепатотоксичных антибиотиков стоит амоксициллин/клавуланат, в Швеции — флуклоксациллин, за которым следуют эритромицин и триметоприм/сульфаметоксазол. Некоторые препараты обуславливают преимущественно гепатоцеллюлярное поражение (амоксициллин/клавуланат, гатифлоксацин, trovafloxacin), другие — холестатическое (триметоприм/сульфаметоксазол, пероральный тетрациклин) или смешанное. При назначении антибактериальной терапии пациентам с циррозом печени необходимо учитывать не только потенциальную гепатотоксичность, но

и другие нежелательные эффекты. Решение об отмене или продолжении терапии принимается в первую очередь на основании наличия признаков печеночной недостаточности, таких как гипербилирубинемия и гипокоагуляция. У большинства пациентов отмена «этиологического» препарата ведет к обратному развитию патологических изменений. Вместе с тем следует помнить о возможности развития хронического поражения, в том числе цирроза печени и прогрессирующей дуктопении. Антибактериальные средства, хотя и нечасто, служат причиной гепатотоксических реакций, однако широкое применение выводит их на лидирующие позиции в списке этиологических факторов ЛПП.

Ключевые слова: антибактериальные препараты, гепатотоксичность, лекарственное поражение печени.

Hepatotoxicity of Antibacterial Agents in Clinical Practice

A.O. Bueverov¹, P.O. Bogomolov², E.L. Bueverova¹

¹ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

² Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov, Moscow, Russia

Antibacterial agents take a first place among causes of non-acetaminophen (paracetamol) associated *drug-induced liver injury* (DILI) and fulminant liver failure in European countries and the US. The leading hepatotoxic antibiotic is amoxicillin/clavulanic acid in the US and Spain, and flucloxacillin (followed by erythromycin and TMP/SMX) in Sweden. Some antibiotics cause mainly hepatocellular injury (amoxicillin/clavulanic acid, gatifloxacin, trovafloxacin), while other ones result in cholestatic injury (TMP/SMX, oral tetracycline) or both.

When antibiotics are administered to patients with liver cirrhosis, it is necessary to take into account not only their hepatotoxicity, but also other adverse effects. Decision to continue or discontinue antibacterial therapy is primarily based on the evidence of hepatic failure, such as hyperbilirubinemia and hypocoagulation. Discontinuation of the offensive drug results in pathologic signs resolution in the majority of patients. However, there is a possibility of developing chronic damage, including liver cirrhosis and progressive bile duct loss. Antibacterial agents may rarely cause hepatotoxicity, but their common use makes them one of the leading causes of DILI.

Key words: antibacterial agents, hepatotoxicity, drug-induced liver injury.

Контактный адрес:
Алексей Олегович Буеверов
Эл. почта: bcl72@yandex.ru

Вклад лекарственно-опосредованных поражений в общую заболеваемость весьма существенный. По минимальным оценкам, нежелательные эффекты лекарств являются причиной 1,9–6,2% всех госпитализаций в мире [1–3]. *Лекарственные поражения печени* (ЛПП) развиваются, как правило, в период от 5 до 90 дней от начала приёма препарата. Клиническое течение ЛПП может варьировать от бессимптомного транзиторного повышения активности печеночных ферментов до *фульминантной печеночной недостаточности* (ФПН) с летальным исходом. Частота ЛПП составляет порядка одного случая на 10 000–100 000 человек. В структуре больных, госпитализируемых в стационары гепатологического профиля в разных странах мира, 10% представлены пациентами с лекарственным гепатитом, от 2 до 5% — с желтухой аналогичного генеза, т. е. клинически манифестным поражением печени. Считается, что лекарства выступают в роли этиологического фактора в 40% случаев острых гепатитов у лиц старше 40 лет и в 13–25% случаев при ФПН [3].

Анализ базы данных *Всемирной организации здравоохранения* (ВОЗ), регистрирующей побочные реакции лекарственных средств с 1968 г. (<http://www.who-umc.org>), позволил выявить существенный рост количества ЛПП, начиная с 1990-х годов. Среди них наиболее частыми причинами летальных исходов у пациентов с ЛПП были приём ацетаминофена (парацетамола), средств, применяемых в лечении ВИЧ-инфекции, троглитазона, антиконвульсантов — производных вальпроевой кислоты, анальгетиков, антибиотиков и противоопухолевых средств. Эти данные согласуются с результатами исследований, проведенных в странах Европы [2, 4, 5].

В настоящем обзоре мы проанализировали накопленные на сегодняшний день сведения о гепатотоксичности антибактериальных средств, применяющихся в клинической практике, исключая противотуберкулезные и противогрибковые препараты, заслуживающие отдельного анализа.

Общая распространенность

В странах Западной Европы и США антимикробные средства возглавляют список этиологических факторов ЛПП и ФПН, не связанных с приемом ацетаминофена (парацетамола) [5–7]. Так, в США на их долю приходится в этом списке 46%, в других странах — от 13,5 до 65%. Адекватная российская статистика на этот счет отсутствует, однако следует принимать во внимание, что ЛПП, вызванные передозировкой парацетамола, в нашей стране встречаются существенно реже. Это обусловле-

но как менее частым применением парацетамола в России по сравнению с другими анальгетиками, так и низкой его «популярностью» в качестве средства суицида.

В США и Испании на первом месте в списке гепатотоксичных антибиотиков стоит *амоксициллин/клавуланат* (АМК), составляя 59 и 67% соответственно. В Индии «пальма первенства» принадлежит противотуберкулезным препаратам — 58%, в Швеции — флуклоксациллину, за которым следуют *эритромицин* и *триметоприм/сульфаметоксазол* (ТМП/СМ) [4, 5].

Механизмы развития и факторы риска

В патогенетическом отношении наиболее важной представляется первая фаза биотрансформации лекарственных средств в печени, в процессе которой образуются активные метаболиты, нередко выступающие в роли повреждающих агентов. У человека превращение лекарств в печени обеспечивают ферменты семейства Р450, каждый из которых способен метаболизировать несколько ксенобиотиков, в том числе лекарств. Выявленные генетические различия каталитической активности фермента объясняют причину развития идиосинкразии на вводимый препарат. Описаны и иные механизмы повреждения печени, например иммуноопосредованная гепатотоксичность [3, 6, 8].

Гистологические проявления ЛПП крайне разнообразны, однако чаще всего они представлены некрозом, холестазом или их комбинацией. Для реакций типа А, то есть для реакций прямой токсичности характерно, помимо некроза и холестаза, развитие стеатоза, что убедительно демонстрируется на примере этанола. Реакции типа В, протекающие по механизму идиосинкразии, сопровождаются развитием холестаза и некроза. Однако в большинстве случаев не удается выделить какой-либо один механизм повреждения, так как наиболее часто встречаются комбинированные формы ЛПП.

Предложено несколько классификаций ЛПП. Для повседневной клинической практики наиболее удобна классификация, предложенная в 1993 г. CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences — Совет международных научных медицинских организаций), в основе которой лежит принцип оценки активности биохимических показателей сыворотки крови: *аланиновой аминотрансферазы* (АлАТ), *щелочной фосфатазы* (ЩФ) и билирубина. На основании полученных результатов выделяют три типа ЛПП: гепатоцеллюлярное, холестатическое и смешанное. Гепатоцеллюлярное ЛПП характеризуется повышением активности АлАТ более чем в 2 раза в срав-

нении с *верхней границей нормы* (ВГН) или соотношением АЛАТ/ЩФ >5. Данную форму ЛПП отличает более тяжелая степень поражения печени в сравнении с холестатической [3, 9].

Сочетание гепатоцеллюлярного типа ЛПП с гипербилирубинемией характеризует тяжелое повреждение печени, сопряженное с высокой смертностью. Его частота составляет 0,7–1,3 на 100 тыс. пациентов, принимающих лекарственные препараты. Для холестатического ЛПП типично повышение активности ЩФ более 2 ВГН, или соотношение АЛАТ/ЩФ <2. Смешанному типу ЛПП свойственно повышение активности АЛАТ >2 ВГН и соотношение АЛАТ/ЩФ >2, но <5. У пациентов с холестатическим или смешанным типами ЛПП чаще встречается хроническое течение, с гепатоцеллюлярным типом — острое течение [10].

К факторам, повышающим вероятность лекарственной гепатотоксичности, относятся [3, 11]:

- прерывистое и повторное назначение лекарств;
- применение препаратов с преимущественно печеночным метаболизмом;
- женский пол (до 70% всех ЛПП);
- пожилой возраст;
- полиморбидность;
- полипрагмазия.

По данным одного крупного метаанализа, наличие фонового хронического заболевания печени, как правило, не повышает риск развития ЛПП [12].

Фармакогеномика и биомаркеры

Геномные исследования позволили выявить специфические гаплотипы *главного комплекса гистосовместимости* (HLA), ассоциированные с ЛПП, вызванными флуклоксацилином и АМК. Наиболее сильная связь установлена для однонуклеотидного полиморфизма HLA II класса rs9274407 [13].

В качестве потенциальных индикаторов ЛПП, вызванных trovafloxацином и кларитромицином, повышение уровня которых может предшествовать повышению «печеночных» ферментов, рассматриваются интерферон- γ , интерлейкин-1 α и интерлейкин-6 [14]. Вместе с тем, клиническая значимость выявления данных биомаркеров остается предметом дискуссии; возникают сомнения, что их обнаружение может служить основанием для воздержания от проведения лечения.

Протеомные биомаркеры, такие как аполипопротеин Е, относящийся к острофазовым белкам, также идентифицированы в качестве потенциальных маркеров риска развития ЛПП, в том числе вызванного антибиотиками. В число последних входят АМК, нитрофурантоин, миноциклин,

ТМП/СМ и телитромицин [15]. В этом исследовании повышенная экспрессия аполипопротеина Е позволяла распознать ЛПП в 89% случаев. Однако данный биомаркер, впрочем как и другие, не позволяет определить этиологический агент при приеме пациентом нескольких препаратов [16].

Отдельные антибактериальные средства

Пенициллины. В отличие от генерализованных реакций гиперчувствительности, ЛПП, вызванные антибиотиками пенициллинового ряда, наблюдаются относительно редко. Полусинтетические пенициллины, такие как карбенициллин, оксациллин и ампициллин, чаще ассоциированы с гепатоцеллюлярным поражением и желтухой. Клоксациллин, диклоксациллин и флуклоксациллин нередко выступают в роли этиологического фактора холестатического гепатита. Описаны случаи персистенции холестаза до 6 месяцев, с развитием у некоторых больных синдрома исчезающих желчных протоков. Флуклоксациллин выступает основной причиной антибиотик-ассоциированных ЛПП в Швеции [9, 17].

В отношении АМК следует заметить, что за его гепатотоксический эффект в первую очередь отвечает клавулановая кислота. Опубликованы также сообщения о гепатотоксичности тикарциллина/клавуланата [18]. Именно поэтому некоторые производители намеренно снижают содержание клавуланата в составе лекарственного препарата. В США и Испании именно АМК стоит во главе списка ЛПП неацетаминофеновой этиологии (1 случай на 78000 назначений) [4, 11]. В недавно опубликованном обзоре приводятся еще более тревожные цифры — 1 случай на 2300 назначений [6]. В отличие от большинства других лекарственных средств, вызывающих гепатотоксические реакции преимущественно у женщин, основная группа риска по развитию ЛПП при применении АМК — пожилые мужчины, особенно получавшие несколько курсов терапии. Средний срок дебюта — 17 дней после начала лечения, хотя описаны реакции, отсроченные на 6–7 недель. У 2/3 пациентов отмечаются системные реакции гиперчувствительности, иногда сопровождающиеся нефритом и сиаладенитом [19].

В качестве ключевого патогенетического механизма гепатотоксичности АМК рассматривается иммуноаллергический; выявлены предрасполагающие гаплотипы HLA (DRB1*1501/DRB5*0101/DQB1*0602) [5]. Гистологическая картина представлена центрлобулярным холестазом, смешанно-клеточным портальным воспалительным инфильтратом, отеком портальных трактов и повреждением междольковых желчных протоков

в сочетании с пролиферацией. Описаны случаи гранулематозного гепатита. Продолжительность болезни составляет от 1 до 4 месяцев. Имеются сообщения о летальных исходах [18, 19].

Цефалоспорины. Применение первых двух поколений цефалоспоринов редко ведет к ЛПП: в литературе описаны лишь отдельные случаи холестаза. Препарат 3-го поколения цефтриаксон с успехом применяется у больных с тяжелой патологией печени и желчных путей, в том числе при спонтанном бактериальном перитоните и остром гнойном холангите. Тем не менее, следует помнить, что цефтриаксон часто выступает причиной формирования билиарного сладжа, который, в свою очередь, может вести к развитию острого холецистита [20].

Фторхинолоны. ЛПП, обусловленное фторхинолонами, представляет нечастое явление. Возможно как гепатоцеллюлярное, так и холестатическое поражение, по-видимому, иммуноаллергического генеза, на что указывает сопутствующая эозинофилия. Подобные варианты описаны для препаратов всех поколений: I — налидиксовой кислоты, II — офлоксацина, цiproфлоксацина, норфлоксацина и III — левофлоксацина, моксифлоксацина и гатифлоксацина. Последний может индуцировать тяжелое гепатоцеллюлярное повреждение, в отдельных случаях ассоциированное с панкреатитом [21]. Описаны гранулематозный гепатит, вызванный норфлоксацином, и медленно разрешающийся холестаз на фоне применения цiproфлоксацина [5].

Фторхинолон IV поколения, trovафлоксацин, может вызывать тяжелые ЛПП, вплоть до ФПН, в связи с чем в США его применение ограничено особыми категориями пациентов. Такое действие trovафлоксацина, а также темафлоксацина связывают с наличием в их структуре дифторфениловой группы [4, 22, 23].

Сульфаниламиды. За длительную историю применения сульфаниламидов документировано несколько сотен случаев ЛПП, как гепатоцеллюлярного, так и холестатического, а также гранулематозного. Предполагается, что в генезе повреждения участвуют разные патогенетические механизмы, включая идиосинкразию и иммуноаллергические реакции. По крайней мере, у части пациентов патогенетическую роль играет нарушенная продукция и детоксикация гидроксиламиновых дериватов. Повторное назначение «этиологического» препарата ведет к быстрому возвращению симптоматики, иногда с развитием ФПН [4, 5, 24].

Гепатотоксические реакции на ТМП/СМ чаще холестатические, в отдельных случаях с исходом в синдром исчезающих желчных протоков.

Опубликованы также случаи развития фульминантного гепатита. ЛПП, вызванное ТМП/СМ, нередко сопровождается сыпью и цитопенией. Следует отметить, что частота реакций гиперчувствительности существенно выше у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих ТМП/СМ, по сравнению с общей популяцией [25].

В качестве этиологического агента гепатотоксических реакций на ТМП/СМ в первую очередь рассматривается сульфаниламидный компонент, хотя определенный вклад вносит и триметоприм. Вообще сульфоны, длительно применявшиеся для лечения лепры, чаще вызывают ЛПП по сравнению с другими сульфаниламидами (от 2 до 5% для дапсона). Характерные гистологические признаки представлены поражением синусоидов и некрозами во всех зонах печеночного ацинуса. Иммуноаллергический механизм проявляется т. н. сульфоновым синдромом, включающим кожную сыпь, лихорадку, гепатомегалию, желтуху, лимфаденопатию и отеки. В анализе крови отмечается метгемоглобинемия, гемолитическая анемия и гипопропротеинемия. Обычная длительность латентного периода перед клинической манифестацией составляет от 2 до 7 недель [26].

Тетрациклины. Самым характерным гепатотоксическим эффектом тетрациклина (при внутривенном введении в суточной дозе не менее 1,5 г) является микровезикулярный стеатоз, развивающийся преимущественно, но не обязательно, в третьем триместре беременности. Дополнительным фактором риска служит наличие патологии почек. ЛПП нередко протекает тяжело, что требует дифференциальной диагностики с острой жировой дистрофией печени беременных. Появление желтухи определяет плохой прогноз. Основным гистологическим феноменом тетрациклиновой гепатотоксичности является микровезикулярный стеатоз при минимально выраженных некрозах и холестазах [1]. В качестве патогенетических механизмов рассматриваются нарушение печеночной экскреции липидов и подавление митохондриального окисления жирных кислот. В настоящее время практический вклад этого типа ЛПП в общую структуру минимален ввиду редкого использования внутривенного пути введения тетрациклина.

Пероральный тетрациклин может вызывать ЛПП холестатического типа, иногда с развитием прогрессирующей дуктопии [27]. Прием миноциклина, применяющегося преимущественно для лечения угревой сыпи, чаще всего выступает причиной стеатоза, однако имеются несколько десятков наблюдений острого и хронического гепатоцеллюлярного повреждения, нередко с проявле-

ниями аутоиммунного гепатита [28]. В отдельных случаях ЛПП такого типа не разрешалось самостоятельно после отмены миноциклина и развивалось далее как аутоиммунный гепатит. Сообщения о гепатотоксических реакциях на доксициклин единичны.

Макролиды. Эритромицин может выступать причиной ЛПП, манифестирующего желтухой, у 1–2% взрослых пациентов. Гепатоканаликулярный генез желтухи подтверждается высоким уровнем сывороточной ЩФ при умеренном повышении трансаминаз. Длительность желтушного периода составляет 2–5 недель; отмечены случаи длительного холестаза с развитием прогрессирующей дуктопии. В печеночном биоптате выявляются желчные тромбы и выраженная воспалительная инфильтрация портальных трактов с примесью эозинофилов. Внутривенное введение эритромицина может приводить к гепатоцеллюлярному поражению с обширными некрозами печеночной паренхимы [1, 29].

Патогенез эритромицин-индуцированного ЛПП представлен как иммуноаллергическими реакциями, так и прямым гепатотоксическим эффектом. Аргументами в пользу первого механизма служат внепеченочные проявления, такие как лихорадка, сыпь и эозинофилия, присутствующие у 60% пациентов. Второй механизм может лежать в основе гепатоцеллюлярного повреждения [1].

Рокситромицин, кларитромицин и азитромицин ведут к развитию внутрипеченочного холестаза в редких случаях. Описаны единичные случаи фульминантного гепатита и прогрессирующей дуктопии с летальным исходом, как правило, у больных с тяжелой сопутствующей патологией [8, 30, 31]. У некоторых пациентов наблюдается хроническое течение ЛПП [32].

Представляющий в настоящее время преимущественно исторический интерес триацетилолеандомицин (тролеандомицин) при назначении в дозе 2 г/сут и более на протяжении не менее 2 недель обуславливает повышение уровня печеночных ферментов более чем у половины пациентов, а у 4% ведет к развитию желтухи [33]. Характер поражения печени смешанный, некротически-холестатический. Желтуха чаще наблюдалась у женщин, принимавших оральные контрацептивы совместно с тролеандомицином.

Телитромицин, представитель кетолидов, рассматривается в роли этиологического фактора более 200 документированных случаев ЛПП, включая тяжелые гепатотоксические реакции у нескольких пациентов. Примечательно, что в процессе регистрационных исследований зафиксированы лишь

отдельные эпизоды транзиторного холестаза [16, 34]. Это еще раз подчеркивает то обстоятельство, что клинические испытания, включающие несколько сотен человек, не всегда позволяют представить истинную картину безопасности лекарственного средства. Через несколько лет после выхода препарата на рынок, когда счет принимающих его идет на десятки тысяч, нередко манифестируют неизвестные до этого нежелательные эффекты.

ЛПП, вызванное телитромицином, характеризуется коротким — от 2 до 43 дней латентным периодом, проявляясь затем (в порядке убывания частоты) желтухой, абдоминальной болью, лихорадкой, эозинофилией и асцитом. Из 42 случаев, зафиксированных FDA, 4 больных умерли и у одной больной была выполнена трансплантация печени [34]. В гистологической картине доминируют некрозы по типу «токсического поражения печени», в одном биоптате обнаружена цирротическая трансформация (у больного, которому проводилась длительная терапия). Все вышеизложенное послужило основанием для сужения показаний к назначению телитромицина.

Другие антибактериальные средства. Нитрофурантоин чаще вызывает острое гепатоцеллюлярное повреждение, реже — холестатическое и смешанное. Документировано несколько случаев ФПН, а также аутоиммунного и гранулематозного поражения [35]. Часто наблюдаются системные реакции гиперчувствительности. Отмена препарата не всегда ведет к разрешению симптоматики, и в некоторых ситуациях требуется применение кортикостероидов [36].

Применение хлорамфеникола редко ведет к появлению желтухи, имеющей смешанную «гепатоцеллюлярную и холестатическую» природу [3].

Накопленные сведения по гепатотоксичности основных антибактериальных препаратов приведены в табл. 1.

Антибактериальная терапия больных циррозом печени

Хотя известно, что цирротическая трансформация печени ведет к значимому изменению фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств, сведения о соответствующих исследованиях весьма ограничены. При этом антибактериальные препараты относятся к числу наиболее часто применяемых лекарственных средств для лечения осложнений цирроза. Так, антибиотикопрофилактика снижает летальность больных с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода. Фторхинолоны уменьшают вероятность развития спонтанного бактериального пери-

Таблица 1. Частота и характеристики лекарственных поражений печени, развивающихся при назначении антибиотиков врачами общей практики ([4, 5] с изменениями)

Антибиотик	Частота развития ЛПП	Тип повреждения печени	Дебют ЛПП	Время восстановления	Факторы риска гепатотоксичности
1	2	3	4	5	6
Пенициллины	1/2 000 000–3/100 000 случаев / количество назначений	Преимущественно гепатоцеллюлярный	Через 1–9 недель от начала терапии (также после отмены)	В среднем 12 недель после отмены	Возраст старше 55 лет, женский пол, длительный курс
Оксипенициллины	1,8/100 000 случаев / количество назначений	Смешанный (холестатический гепатит)			
Амоксициллин/клавуланат	1–17/100 000 случаев / количество назначений	Гепатоцеллюлярный, холестатический или смешанный	В течение 4 недель после начала терапии; как правило после прекращения приема препарата	В среднем в течение 16 недель после отмены; иногда затяжное течение; возможен летальный исход	Возраст старше 65 лет, женский пол, длительные и повторные курсы
Цефтриаксон	До 25% взрослых и до 40% детей	Билиарный сладж, холелитиаз (цефтриаксон-кальциевая соль)	Через 9–11 дней от начала терапии	В течение 2–3 недель после отмены	Детский возраст, длительный курс
Эритромицин (реже другие макролиды)	Менее 4 случаев на 100 000 назначений	Смешанный (холестатический гепатит); эозинофилия	В течение 10–20 дней от начала терапии	В течение 8 недель после прекращения лечения; иногда затяжное течение	Сопутствующие хронические заболевания
Телитромицин	Уточняется	Холестатический, гепатоцеллюлярный; описан случай цирроза печени (при длительном курсе)	В течение нескольких дней после начала терапии (медиана 10 дней)	Различное; у значительного числа пациентов развиваются тяжелые повреждения печени; возможен летальный исход	Мужской пол
Ципрофлоксацин Левифлоксацин	Единичные случаи	Гепатоцеллюлярный, холестатический	От нескольких дней до нескольких недель после начала терапии	В течение нескольких недель	Длительный прием
Моксифлоксацин	Единичные случаи	Гепатоцеллюлярный, холестатический	3–10 дней после начала терапии, редко – до 30 дней после отмены	В течение нескольких недель; единичные летальные исходы	Длительный прием
Тровафлоксацин	Уточняется	Гепатоцеллюлярный, иногда с массивными некрозами	Вариабелен; иногда быстрое развитие – в течение 2 дней после начала терапии	В течение нескольких недель; возможен летальный исход	Повторное применение
Сульфасалазин	1 случай на 1000 назначений	Холестатический или смешанный	В течение первых 4 недель терапии	В течение нескольких недель; описаны тяжелые случаи, в т. ч. ФПН	Повторное применение
Триметоприм/сульфаметоксазол	Менее 2 случаев на 10 000 назначений	Холестатический или смешанный тип	От нескольких дней до нескольких недель после начала терапии	В течение нескольких недель после отмены	Женский пол, возраст старше 75 лет, ВИЧ-инфицирование

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6
Сульфадиметоксин	Редко	Гепатоцеллюлярный, гранулематозный	Вариабелен; при приеме 2 г и более возможно быстрое развитие	В течение нескольких недель после отмены	Повторное применение
Сульфадоксин + пириметамин	Редко	Гранулематозный гепатит	От нескольких дней до нескольких недель после начала терапии	В течение нескольких недель после отмены	Женский пол, возраст старше 65 лет
Тетрациклин	1 случай на 18 млн суточных доз	Микровезикулярный стеатоз (при внутривенном введении); холестатический (при пероральном приеме)	Длительный латентный период при пероральном приеме	Вариабельно; описаны случаи прогрессирующей дуктопении	Женский пол, беременность, большая ($\geq 1,5$ г в день) внутривенная доза, заболевания почек
Доксициклин	Редко (реже, чем тетрациклин)	Холестатический	Длительный латентный период	В течение нескольких недель после отмены	Женский пол
Миноциклин	Редко	Микровезикулярный стеатоз; гепатит, в т. ч. аутоиммунный	Длительный латентный период	Чаще в течение нескольких дней после отмены; описаны случаи аутоиммунного гепатита и летальные исходы	Женский пол

тонита, в то время как для лечения последнего в качестве средства первой линии назначаются цефалоспорины.

У больных циррозом печени, в том числе с наличием асцита, не выявлено значительных отклонений в сывороточной концентрации ципрофлоксацина по сравнению со здоровыми [37]. Показано, что концентрация офлоксацина в асцитической жидкости также быстро достигает терапевтического уровня и практически не зависит от функции почек [38]. Вместе с тем фторхинолоны у пациентов с циррозом могут увеличивать интервал QT вследствие сниженной активности фермента CYP3A4. Сходный эффект наблюдается после наложения трансъюгулярного портосистемного внутрипеченочного шунта [39].

Период полувыведения тетрациклина также удлиняется, что коррелирует с его дозозависимой гепатотоксичностью. Аналогичная ситуация с макролидами и хлорамфениколом, что послужило основанием для рекомендации избегать назначения этих препаратов при циррозе [40, 41].

Бета-лактамы антибиотики можно применять при условии регулярного контроля содержания лейкоцитов в крови и лейкоцитарной формулы, что связано с повышенным риском лейкопении и, соответственно, бактериальных осложнений [40].

Аминогликозиды и ванкомицин, как правило, противопоказаны из-за риска появления или ухудшения почечной дисфункции [40].

В табл. 2 суммированы данные по антибактериальным средствам, противопоказанным при циррозе или требующим особого контроля в процессе применения.

Диагностика

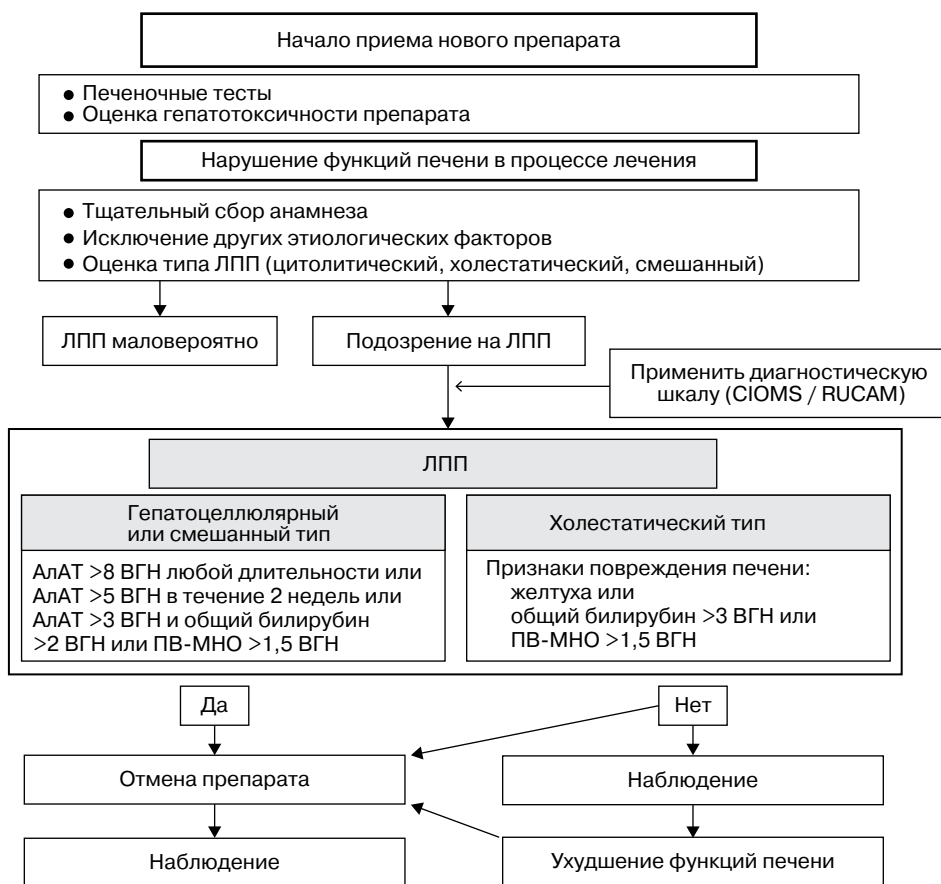
Как и для многих других случаев гепатотоксичности, антибиотик-ассоциированное ЛПП бывает трудно диагностировать ввиду полиморфной клинической картины и часто отсроченной реакции. Так, признаки поражения печени могут проявиться через 6–7 недель и более после окончания приема препарата.

Для клинической практики рекомендуется нижеследующий алгоритм установления диагноза ЛПП [3]:

- тщательный сбор анамнеза — выявление принимаемых (или принимавшихся в предшествующие 3 месяца) лекарств, их дозировок и длительности приема; выясняется возможность их приема пациентом в прошлом;
- изучение временной связи выявленных клинико-лабораторных синдромов, характеризующих повреждение печени, с приемом препарата;

Таблица 2. Антибактериальные препараты, не рекомендованные или применяемые с осторожностью при циррозе печени [41]

Препараты	Основание
Макролиды	Удлинение интервала QT на ЭКГ
Бета-лактамы	Лейкопения
Аминогликозиды	Нарушение функции почек
Ванкомицин	Нарушение функции почек
Нитрофурантоин (длительный курс)	Риск развития аутоиммунного гепатита
Тетрациклины	Риск ФПН



Клинические рекомендации по ведению пациентов с лекарственными поражениями печени [10].

- оценка связи динамики выявленных клинико-лабораторных синдромов, характеризующих повреждение печени, с отменой соответствующего лекарства;
- в отдельных случаях — оценка клинических и лабораторных параметров после повторного приема препарата;
- в случаях трудного дифференциального диагноза — гистологическое исследование печеночного биоптата.

Принципы лечения

Наиболее эффективно этиотропное лечение, подразумевающее отмену препарата, вызвавшего развитие ЛПП. Вместе с тем необходима оценка соотношения «польза–вред» при прекращении назначенной терапии. Абсолютными показаниями к отмене «этиологического» препарата являются признаки печеночной недостаточности, такие как повышение сывороточного уровня общего и прямого билирубина и увеличение международного

нормализованного соотношения (удлинение протромбинового времени, снижение протромбинового индекса). Некоторые авторы рекомендуют прекращение терапии также при уровне АлАТ >8 ВГН [3, 10]. Алгоритм ведения пациента с ЛПП представлен на рисунке.

При гепатоцеллюлярном варианте ЛПП в большинстве случаев отмена «этиологического» препарата приводит к спонтанной нормализации активности трансаминаз в течение нескольких недель. Разрешение в более поздние сроки, либо нарастание активности трансаминаз после прекращения приема препарата при данном типе ЛПП встречаются редко. При холестатическом и смешанном варианте улучшение наступает, как правило, в период от нескольких недель до нескольких месяцев после прекращения терапии [3]. Следует учитывать отмеченную выше возможность прогрессирующего течения холестатического гепатита с развитием прогрессирующей дуктопении и цирроза печени [2, 6, 27, 34, 36].

Краткосрочное назначение преднизолона в дозе 30–40 мг в сутки может быть эффективно при ЛПП

с признаками системной гиперчувствительности (сыпь, лихорадка, эозинофилия), а также лекарственно-индуцированного аутоиммунного гепатита [28, 36]. В остальных случаях применение кортикостероидов признано неоправданным.

Среди препаратов метаболического («гепатопротективного») действия, способствующих улучшению биохимических показателей, наибольшая доказательная база имеется для адеметионина и урсодезоксихолевой кислоты, однако их эффективность продемонстрирована в основном при ЛПП, обусловленных противоопухолевыми средствами [8].

Анионообменные смолы (холестирамин, коlestипол), образующие при поступлении в тонкую кишку невсасывающиеся комплексы с желчными кислотами, при холестатическом типе ЛПП уменьшают интенсивность кожного зуда и желтухи. Необходимо выдерживать временной интервал не менее 2 часов до или 4–6 часов после приема других препаратов. Длительный прием нежелателен из-за риска развития нарушения всасывания жирорастворимых витаминов [3].

Литература

1. Lewis J.H., Kleiner D.E. Hepatic injury due to drugs, herbal compounds, chemicals and toxins. In: Burt A. D., Portmann B. C., Ferrell L. D., editors. *MacSween's pathology of the liver*. 6th edition. Edinburgh (United Kingdom): Churchill Livingstone Elsevier; 2012:645-760.
2. Teschke R., Wolff A., Frenzel C., et al. Drug and herb induced liver injury: council for international organizations of medical sciences scale for causality assessment. *World J Hepatol* 2014; 6:17-32.
3. Zimmerman H.J. *Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999.
4. Andrade R.J., Tulkens P. M. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:1431-46.
5. Stine J.G., Lewis J.H. Hepatotoxicity of antibiotics. A review and update for the clinician. *Clin Liver Dis* 2013; 17:609-42.
6. Björnsson E.S. Drug-induced liver injury: an overview over the most critical compounds. *Arch Toxicol* 2015; 89:327-34.
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. Буеверов А. О. Лекарственные поражения печени. *РМЖ* 2012; 3:107-11.
9. Björnsson E., Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug induced liver disease. *Hepatology* 2005; 42:481-9.
10. Kazuto T., Yukihiro S. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol* 2008; 14:6774-85.
11. Lucena M.I., Andrade R.J., Kaplowitz N., et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology* 2009; 49:2001-9.
12. Stirnimann G., Kessebohm K., Lauterburg B. Liver injury caused by drugs: an update. *Swiss Med Wkly* 2010; 140:130-8.
13. Lucena M.I., Molokhia M., Shen Y., et al. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. *Gastroenterology* 2011; 141:338-47.
14. Cosgrove B., Alexopoulos L., Hang T. Cytokine-associated drug toxicity in human hepatocytes is associated with signaling network dysregulation. *Mol Biosyst* 2010; 6:1195-206.
15. Bell L., Vuppalanchi R., Watkins P. Serum proteomic profiling in patients with drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:600-12.
16. Spiers K.M., Zervos M.J. Telithromycin. *Expert Rev Antiinfect Ther* 2004; 2:685-93.
17. Derby L. E., Jick H., Henry D. A., et al. Cholestatic hepatitis associated with flucloxacillin. *Med J Aust* 1993; 158:596-600.
18. Sweet J.M., Jones M.P. Intrahepatic cholestasis due to ticarcillin-clavulanate. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:675-6.

19. Mari J.Y., Guy C., Beyens M.N., et al. Delayed drug-induced hepatic injury. Evoking the role of amoxicillin-clavulanic acid combination. *Therapie* 2000; 55: 699-704.
20. Bickford C.L., Spencer A.P. Biliary sludge and hyperbilirubinemia associated with ceftriaxone in an adult: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2005; 25:1389-95.
21. Cheung O., Chopra K., Yu T., et al. Gatifloxacin-induced hepatotoxicity and acute pancreatitis. *Ann Intern Med* 2004; 140:73-4.
22. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов П.С. и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2010; 12:186-226.
23. Lazarczyk D.A., Goldstein N.S., Gordon S.C. Trovafloxacin hepatotoxicity. *Dig Dis Sci* 2001; 46:925-6.
24. Zaman F., Ye G., Abreo K.D., et al. Successful orthotopic liver transplantation after trimethoprim-sulfamethoxazole associated fulminant liver failure. *Clin Transplant* 2003; 17:461-4.
25. van der Ven A.J., Vree T.B., Koopmans P.P., et al. Adverse reactions to cotrimoxazole in HIV infection: a reappraisal of the glutathione-hydroxylamine hypothesis. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37(Suppl B):55-60.
26. Sheen Y.S., Chu C.Y., Wang S.H., et al. Dapsone hypersensitivity syndrome in nonleprosy patients: a retrospective study of its incidence in a tertiary referral center in Taiwan. *J Dermatolog Treat* 2009; 20:340-3.
27. Hunt C.M., Washington K. Tetracycline-induced bile duct paucity and prolonged cholestasis. *Gastroenterology* 1994; 107:1844-7.
28. Czaja A.J. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. *Dig Dis Sci* 2011; 56:958-76.
29. Mohi-ud-din R., Lewis J.H. Drug- and chemical-induced cholestasis. *Clin Liver Dis* 2004; 8:95-132.
30. Синопальников А.И., Андреева И.В., Стецюк О.У. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ. *Клин мед* 2012; 3:23-30.
31. Fox J.C., Szyjkowski R.S., Sanderson S.O., et al. Progressive cholestatic liver disease associated with clarithromycin treatment. *J Clin Pharmacol* 2002; 42:676-80.
32. Martinez M.A., Vuppalachchi R., Fontana R. J., et al. Clinical and histologic features of azithromycin-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 14:1542-65.
33. Haber I., Hubens H. Cholestatic jaundice after triacetyloleandomycin and oral contraceptives. The diagnostic value of gamma-glutamyl transpeptidase. *Acta Gastroenterol Belg* 1980; 43:475-82.
34. Brinker A.D., Wassel R.T., Lyndly J., et al. Telithromycin-associated hepatotoxicity: clinical spectrum and causality assessment of 42 cases. *Hepatology* 2009; 49:250-7.
35. Sakaan S.A., Twilla J.D., Usery J.B., et al. Nitrofurantoin-induced hepatotoxicity: a rare yet serious complication. *South Med J* 2014; 107:107-13.
36. Koulaouzidis A., Bhat S., Moschos J., et al. Nitrofurantoin-induced lung- and hepatotoxicity. *Ann Hepatol* 2007; 6:119-21.
37. Dixit R.K., Satapathy S.K., Kumar R., et al. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in patients with liver cirrhosis. *Indian J Gastroenterol* 2002; 21:62-3.
38. Sambatakou H., Giamarellos-Bourboulis E.J., Galanakis N., et al. Pharmacokinetics of fluoroquinolones in uncompensated cirrhosis: the significance of penetration in the ascetic fluid. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18:441-4.
39. Vuppalachchi R., Juluri R., Ghabril M., et al. Drug-induced QT prolongation in cirrhotic patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:638-42.
40. Amarapurkar D.N. Prescribing medications in patients with decompensated liver cirrhosis. *Int J Hepatol* 2011; 2011:1-5.
41. Stine J.G., Lewis J.H. Review article: use of medications in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:1132-56.