

УДК 615.244:616.36-031.3

И. Г. БЕРЕЗНЯКОВ, Д. Ю. СИДОРОВ

/Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина/

Антибиотики и поражения печени: диагностика, лечение, профилактика

Резюме

У пациентов с заболеваниями печени ограничивается применение отдельных антибиотиков, другие антимикробные средства используются в меньших дозах. При необходимости назначить антибиотики больным с первичным билиарным холангитом следует продолжать лечение урсодезоксихолевой кислотой.

В случае возникновения лекарственного поражения печени во время лечения антибиотиками, препарат (препараты), предположительно ответственный (ответственные) за это осложнение, следует отменить, а для лечения такого поражения назначить N-ацетилцистеин и урсодезоксихолевую кислоту.

При лечении инфекций у больных с факторами риска камнеобразования в желчном пузыре одновременно с началом антибактериальной терапии оправдано профилактическое назначение урсодезоксихолевой кислоты.

Ключевые слова: антибиотики, поражения печени, урсодезоксихолевая кислота

Поражение печени у больных, получающих антибиотики, может иметь место либо еще до их назначения, либо возникнуть во время лечения антимикробными препаратами или вскоре после его завершения. В первом случае антибиотики назначаются пациентам с уже имеющимся заболеванием / поражением печени, что влияет на выбор и / или дозу антимикробных средств. Если же поражение печени возникло во время приема антимикробных препаратов или вскоре после его завершения, то оно может быть 1) следствием приема антибиотиков; 2) результатом межлекарственных взаимодействий между антибиотиками и другими лекарственными средствами, которые принимает больной; 3) не быть связанным с лечением антибактериальными препаратами, но совпадать по времени возникновения с их приемом. Подходы к диагностике, лечению и профилактике поражений печени в описанных случаях будут разными.

1. Больной с известным заболеванием печени нуждается в назначении антибиотиков

Клинический пример 1. Больная Н., 40 лет, обратилась за медицинской помощью с жалобами на кашель с мокротой желтоватого цвета, чувство нехватки воздуха, боли в нижней половине грудной клетки слева на высоте вдоха, повышение температуры тела до 38,5 °С, постоянную общую слабость, сонливость в течение дня, плохой аппетит, зуд кожных покровов, чувство распирания в животе, затруднения при опорожнении кишечника, нерегулярный стул, чаще плотный.

Считает себя больной в течение 2 дней, когда появились кашель с мокротой, боли в грудной клетке, чувство нехватки воздуха, температура тела повысилась до 38,2 °С. Самостоятельно принимала диклофенак и амброксол, состояние не улучшилось.

Полгода назад у больной диагностирован первичный билиарный холангит (прежнее название – первичный билиарный цирроз), с тех пор постоянно принимает урсодезоксихолевую кислоту (Урсофальк) в дозе 1000 мг в день (из расчета 15 мг/кг массы тела). Капсулы Урсофальк принимает целыми, запивая водой, 1 раз вечером, перед сном.

Объективно состояние средней тяжести. Пациентка в сознании, ориентирована, положение активное. Пониженного питания. Кожные покровы и видимые слизистые желтушные, сухие, теплые, с видимыми расчёсами. На ладонях, локтях и коленях видны ксантоматозные бляшки желто-коричневого цвета. На коже век – ксантелазмы.

Язык влажный, обложен желтоватым налетом. Периферические лимфатические узлы доступны пальпации, не увеличены.

В легких при перкуссии притупление перкуторного тона слева, в подмышечной и подлопаточной областях, на остальном протяжении – ясный легочный звук. Аускультативно: дыхание везикулярное с удлиненным выдохом, слева, в подмышечной и подлопаточной областях – крепитация. Тоны сердца ритмичные, ясные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 88 в минуту, артериальное давление (АД) 130/80 мм рт. ст.

Живот увеличен, округлой формы, пупок втянут, выражен сосудистый рисунок на передней и боковых поверхностях живота (симтом «головы медузы»). При поверхностной пальпации отмечается безболезненная упругость, перкуторно тимпанит над 2/3 поверхности живота в эпигастральной, околопупочной и обеих подреберных областях. Печень выступает из-под края правой реберной дуги по передней подмышечной линии на 4 см, среднеключичной – на 5 см, правой парастеральной – на 3 см. Край печени острый, болезненный, конси-

стенция плотная. Симптомы Кера и Ортнера отрицательные. Пальпируется край селезёнки, выступающий из-под края реберной дуги на 3 см по левой среднеключичной линии. Мочеиспускание без особенностей, стул нерегулярный, чаще плотный. Периферические отеки не определяются.

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки, сделанной в день обращения за медицинской помощью, слева в 3–4 межреберьях определяется очаговая инфильтрация легочной ткани на фоне усиленного легочного рисунка. Корни уплотнены, структурные. Купола диафрагмы обычного вида. Синусы свободные. Сердце обычной формы и размеров, аорта обычного вида. Заключение: левосторонняя пневмония.

Диагноз: очаговая внебольничная пневмония с локализацией в нижней доле левого легкого. Первичный билиарный холангит, портальная гипертензия (клинически).

Вопрос 1. Какой антибиотик назначить?

Может показаться удивительным, но исследований по использованию антибиотиков у больных с тяжелыми поражениями печени немного. Доступные литературные данные позволяют поделить антимикробные препараты на те, которые могут без опасений применяться в стандартных дозировках у пациентов с заболеваниями / поражениями печени, и те, которых следует избегать или использовать в меньших дозах у этой категории пациентов (табл. 1) [1]. По мере накопления научных данных представленный перечень будет дополняться и уточняться.

Возвращаясь к клиническому примеру 1, у пациентки с исходным заболеванием печени – первичным билиарным холангитом (прежнее название – первичный билиарный цирроз) – диагностирована внебольничная пневмония (ВП). Согласно действующему протоколу оказания помощи больным с ВП, пациентку следует отнести ко 2 клинической группе (нетяжелая пневмония у больных с сопутствующими заболеваниями) и лечить амбулаторно. Препаратами выбора в таких случаях являются амоксициллин / клавуланат или цефуроксим аксетил для приема внутрь, альтернативными средствами – респираторные фторхинолоны внутрь или цефтриаксон парентерально.

В связи с нежелательностью использования амоксициллина / клавуланата при тяжелых заболеваниях печени (табл. 1) больной следует назначить цефуроксим аксетил в стандартной дозировке. В случаях анамнестических указаний на аллергию на β-лактамы или недавнего лечения β-лактамами (по любому поводу) – левофлоксацин (но никак не моксифлоксацин, см. табл. 1). Возможно и применение цефтриаксона, но, во-первых, при амбулаторном лечении больных ВП предпочтение следует отдавать антибиотикам для приема внутрь, а, во-вторых, у пациентки следует предварительно проверить функцию почек (сочетанная печеночно-почечная патология влияет на дозу цефтриаксона, см. табл. 1).

Вопрос 2. Что такое урсодезоксихолевая кислота (УДХК) и следует ли пациентке продолжать прием этого препарата?

Первичный билиарный холангит (ПБХ) – это хроническое прогрессирующее заболевание печени, протекающее с

внутрипеченочным холестазом, характеризующееся деструкцией внутрипеченочных желчных протоков, портальным воспалением и фиброзом. Предполагается аутоиммунная этиология заболевания, что подтверждается системностью поражений в виде дерматомиозита, аутоиммунного тиреоидита, гиперпаратиреозидизма, артралгий, периферической нейропатии, почечного канальцевого ацидоза, гипосекреции поджелудочной железы, ассоциацией с ревматоидным артритом, склеродермией, синдромом Шегрена и мембранозным гломерулонефритом.

УДХК – гидрофильная нетоксичная желчная кислота, которая в организме человека продуцируется в небольших количествах и обладает холелитолитическим, желчегонным, гепатопротективным, прямым цитопротективным, гипоcholesterинемическим, иммуномодулирующим эффектами. УДХК является конкурентом токсичных желчных кислот при абсорбции в тонкой кишке, а также на мембране гепатоцитов и холангиоцитов. Принято считать, что положительное влияние УДХК на течение хронического холестаза прежде всего связано со снижением повреждения холангиоцитов токсичными желчными кислотами (за счет подавления их секреции и уменьшения пула посредством снижения их всасывания в подвздошной кишке). УДХК стимулирует транспорт желчных кислот и органических анионов в гепатоцитах и холангиоцитах. Она влияет на ряд процессов, связанных с белками-транспортёрами гепатоцита: их транскрипционную регуляцию; включение в апикальную мембрану; фосфорилирование и дефосфорилирование в местах действия; а также воздействует на процессы экзоцитоза (путем активации кальцийзависимой α-протеинкиназы) и экспрессию транспортных систем в билиарном эпителии (бикарбонатный холерез). Способность

Таблица 1. Применение антимикробных средств при заболеваниях печени

Антибиотики, применения которых следует избегать при тяжелых заболеваниях печени	Антибиотики, которые следует применять в меньших дозах при тяжелых заболеваниях печени
Азитромицин	Вориконазол
Амоксициллин / клавуланат	Изониазид
Амфотерицин В	Итраконазол
Доксициклин	Каспофунгин
Клавулановая кислота	Клиндамицин
Кларитромицин	Ко-тримоксазол
Кетоконазол	Оксациллин
Линезолид (оценить риск)	Офлоксацин
Линкомицин	Рокситромицин
Метронидазол (антабусный синдром)	Тигециклин
Моксифлоксацин (противопоказание)	Тинидазол
Рифампицин	Фузидовая кислота
Тетрациклины	Хлорамфеникол
Флуконазол	Цефтриаксон (при сопутствующей почечной недостаточности)
Цефотаксим	Эритромицин (в особенности эритромицина эстолат)

лечить холестаза считается наиболее ценным свойством этого лекарственного средства.

Антифибротический эффект УДХК обусловлен снижением содержания активаторов фиброгенеза и непосредственным угнетением активности звездчатых клеток. Предполагается влияние УДХК на индукцию цитохрома CYP3A4, что должно иметь значение для метаболизма желчных кислот и многих ксенобиотиков [2, 3].

УДХК – единственный (!) препарат, рекомендованный FDA (Комиссией по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США) для лечения первичного билиарного холангита. Данные о межлекарственных взаимодействиях с антибиотиками (а именно: цефуроксима аксетилом, левофлоксацином, цефтриаксоном) – отсутствуют. Следовательно, пациентке следует продолжать прием УДХК (Урсофальк).

Вопрос 3. Следует ли больной с известным заболеванием печени (первичным билиарным холангитом) дополнительно назначить гепатопротекторы?

В повседневной медицинской практике довольно часто этиотропное лечение оказывается невозможным и проводится патогенетическая и / или симптоматическая терапия. В современной гепатологии этиотропная терапия возможна при хронических вирусных гепатитах В и С, алкогольной болезни печени и, в меньшей степени, при неалкогольном стеатогепатите. В других случаях применяется весьма разнородный класс лекарственных средств, который принято называть *гепатопротекторами*. Этот термин почти неизвестен и официально не принят в США и Евросоюзе, но довольно популярен в странах бывшего СССР, Индии, Японии. Гепатопротекторы относятся к различным фармакологическим группам и, как полагают, способны оказывать защитное действие на паренхиму печени и желчных путей от повреждающих эффектов разного рода эндо- и экзогенных соединений. Большинство из них являются биологически активными добавками (БАД) и не классифицируются. Ряду из этих «лекарств» приписываются мифические свойства, основанные лишь на умозрительном представлении о патогенезе и фармакокинетике. На самом деле отличительной чертой всех гепатопротекторов является слабость научной доказательной базы их эффективности.

Большинство подобных препаратов изучалось в неконтролируемых исследованиях, в которых вместо объективных параметров (например, выживаемость) использовались субъективные (такие как самочувствие). В то время как клиническая эффективность многих известных и давно применяющихся гепатопротекторов остается сомнительной, установлена способность некоторых из них причинять несомненный вред и оказывать гепатотоксические эффекты, как, например, у многокомпонентного растительного препарата Лив-52.

Несмотря на наличие у некоторых гепатопротекторов несомненных позитивных свойств (L-орнитина L-аспартат эффективен у больных циррозом печени с явлениями печеночной энцефалопатии, адеметионин – в качестве препарата сопровождения при проведении химиотерапии и др.), наиболее эффективным средством для лечения осложненных заболеваний печени, сопровождающихся или вызванных

холестазаом, остается УДХК. В связи с почти полным отсутствием научных данных о позитивном влиянии гепатопротекторов (за исключением УДХК) на профилактику и лечение первичного билиарного холангита, а также с неопределенностью самого термина «гепатопротекторы», добавление каких-либо других препаратов к УДХК у данной пациентки не рекомендуется.

2. Больные, у которых поражение печени возникло во время лечения антибиотиками или вскоре после его завершения

В связи с многообразием возможной последовательности событий и ограниченным объемом публикаций рассмотрим только один клинический пример, но разберем его дважды.

Клинический пример 2. Больной К., 62 г., обратился за медицинской помощью с жалобами на одышку при небольшой физической нагрузке, повышение температуры тела до 37,8 °С, кашель со слизисто-гнойной мокротой, слабость, отеки нижних конечностей.

Считает себя больным в течение суток, когда появились лихорадка и кашель с мокротой, усилилась одышка. Ухудшение состояния связывает с переохлаждением.

Пять лет тому назад перенес обширный инфаркт миокарда, год спустя диагностирована хроническая сердечная недостаточность (ХСН). 3 месяца назад лечился в стационаре по поводу ХСН со сниженной сократительной функцией левого желудочка, III функциональный класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Тогда же проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца.

УЗИ сердца: левый желудочек деформирован, имеет сферическую форму, выявлено истончение стенок в области передней стенки и перегородки. Конечно-диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ) 60 мм. Фракция выброса (ФВ) 34 %. Масса миокарда (ММ) ЛЖ 215 г, индекс ММ ЛЖ 122 г/м². Жидкости в полости перикарда не выявлено. Правый желудочек не расширен, КДР правого желудочка 24 мм, толщина свободной стенки 4,2 мм. Левое предсердие 44 мм, правое предсердие 36 мм. Трансмитральная регургитация 2 степени. Поток трансклапанной регургитации через трикуспидальный клапан в пределах допустимого.

Объективно: состояние средней тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, цианоз губ. Язык влажный, у корня обложен желтоватым налетом. Периферические лимфатические узлы доступны пальпации, не увеличены.

В легких при перкуссии: притупление перкуторного тона справа, в подлопаточной области; на остальном протяжении – ясный легочный звук. Аускультативно: дыхание везикулярное с удлиненным выдохом, справа, в подлопаточной области, – дыхание резко ослаблено, звонкие мелкопузырчатые хрипы. Тоны сердца ритмичные, приглушенные, частота сердечных сокращений 92 в минуту, артериальное давление 140/90 мм рт. ст.

Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см по среднеключичной и переднеподмышечной линиям, край тупой, умеренно болезненный, поверхность гладкая. При поколачивании в области проекции

желчного пузыря (симптом Ортнера) определяется болезненность. Симптом Щёткина–Блюмберга отрицательный. Селезёнка не пальпируется. Физиологические отправления – без особенностей. Отеки не выявлены.

На сделанной в день обращения за медицинской помощью обзорной рентгенограмме органов грудной клетки: справа над куполом диафрагмы и в проекции синуса определяется понижение прозрачности легочной ткани за счет инфильтрации. С двух сторон в средне-нижних отделах легочный рисунок усилен и обогащен, корни уплотнены, малоструктурные. Купола диафрагмы обычного вида. Синусы свободные. Гипертрофия левого желудочка. Заключение: признаки застоя смешанного типа, правосторонняя нижнедолевая пневмония.

Диагноз: очаговая внебольничная пневмония в нижней доле правого легкого.

ИБС: постинфарктный кардиосклероз. ХСН IIA стадия, со сниженной фракцией выброса левого желудочка, III функциональный класс по NYHA.

От госпитализации отказался, настаивает на парентеральном введении антибиотиков.

Назначены цефтриаксон внутримышечно, амброксол внутрь в стандартных дозировках, откорректирована медикаментозная терапия по поводу ХСН.

На 6 день лечения состояние больного ухудшилось: появились зуд кожи, иктеричность склер, цвет мочи изменился и стал похожим на пиво. Утром отметил изменение цвета кала: белесоватый, неоформленный со слизью. При осмотре больной в сознании, ориентирован, положение активное. Кожа сухая, желтушного оттенка. На коже в области живота, плеч и подмышечных впадин видны следы расчёсов. Склеры иктеричны. Температура тела в подмышечной ямке 37,1 °С. Аускультативная картина над легкими не изменилась. Деятельность сердца ритмичная, ЧСС 90 ударов в минуту, АД 120/86 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, симптомы раздражения брюшины не выявляются. Периферические отёки не выявляются.

Вопрос 1. Вызвано ли поражение печени действием лекарств?

Под лекарственным поражением печени (ЛПП) понимают заболевание / повреждение печени, которое ассоциируется

с нарушением ее структуры и / или функции и обусловлено воздействием медикаментов.

Различают истинные и идиосинкразические ЛПП. Истинная ЛПП встречается чаще, является дозозависимой и в разной степени может возникать у всех людей. Идиосинкразическая ЛПП встречается реже, в меньшей степени зависит от дозы лекарства, поражаются чувствительные индивидуумы, а сроки возникновения после приема препаратов, клинические проявления и течение переменны [4].

Повышение активности печеночных ферментов – аланиновой (АЛТ), аспарагиновой аминотрансфераз (АСТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) – является индикатором повреждения печени, повышение плазменной концентрации билирубина указывает на нарушение ее функции [5].

Традиционно различают печеночноклеточное, холестатическое и смешанное ЛПП. Вариант ЛПП определяют по формуле:

$$R = \frac{АЛТ : ВГН}{ЩФ : ВГН},$$

где R – расчетный показатель, АЛТ – активность аланиновой аминотрансферазы, ЩФ – активность щелочной фосфатазы, ВГН – верхняя граница нормы активности соответствующего печеночного фермента (АЛТ или ЩФ).

Если величина R меньше 2, диагностируют холестатическое ЛПП, больше 2, но меньше 5 – смешанное ЛПП, ≥ 5 – печеночноклеточное ЛПП [4]. До трех четвертых всех ЛПП при лечении медикаментами приходится на печеночноклеточные, около одной пятой – на смешанные, реже других регистрируются холестатические ЛПП (рис. 1) [6].

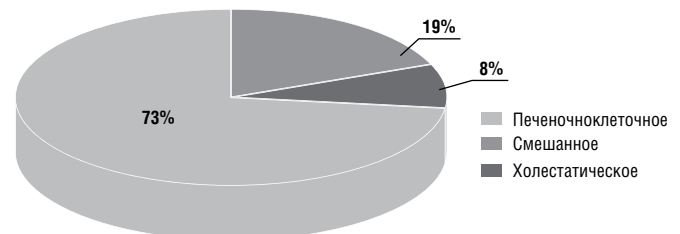


Рис. 1. Распространенность вариантов лекарственного поражения печени

Таблица 2. Лекарственные поражения печени при лечении антибиотиками

Антибиотик	Время от начала АБТ до возникновения ЛПП	Клинические проявления
Амоксициллин / клавуланат	3 – 90 дней	Холестатическое повреждение, но может быть и печеночноклеточное. Начало ЛПП часто обнаруживают после прекращения приема препарата
Изониазид	30 – свыше 90 дней	Острое печеночноклеточное повреждение наподобие острого вирусного гепатита
Ко-тримоксазол	3 – 90 дней	Холестатическое повреждение, но может быть и печеночноклеточное; часто – с иммуноаллергическими особенностями (напр., лихорадкой, сыпью, эозинофилией)
Фторхинолоны	3 – 30 дней	Печеночноклеточное, холестатическое или смешанное повреждение примерно в равных пропорциях
Макролиды	3 – 30 дней	Печеночноклеточное, но может быть и холестатическое повреждение
Нитрофурантоин: острая форма (редко) хроническая форма	3 – 30 дней Месяцы – годы	Печеночноклеточное повреждение В типичных случаях – печеночноклеточное, часто напоминает идиопатический аутоиммунный гепатит
Миноциклин	30 – свыше 90 дней	Печеночноклеточное повреждение, часто напоминает аутоиммунный гепатит

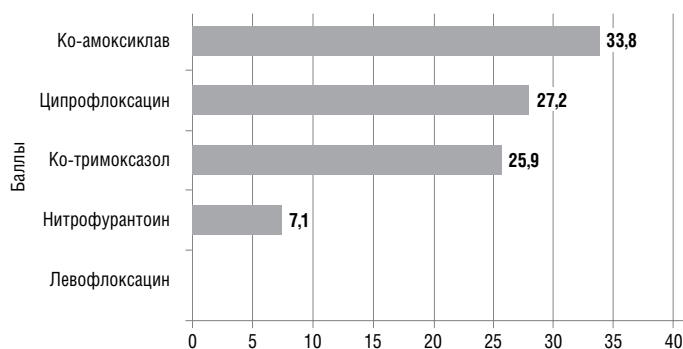


Рис. 2. Частота лекарственного поражения печени при использовании антибиотиков на 100 000 эпизодов лечения

Любой из вариантов ЛПП может развиваться при использовании антибактериальных средств. Ориентировочные сроки возникновения ЛПП, их варианты и характерные клинические проявления представлены в таблице 2 [4].

Литературные данные о частоте ЛПП при использовании разных антибиотиков существенно различаются. В одном из ретроспективных исследований, включавшем более 600 тысяч человек и охватывавшем период времени свыше 6,5 лет, проанализирована частота ЛПП при использовании более 15 различных медикаментов. Частота ЛПП оказалась равной 32,8 случаев на 100 тысяч эпизодов лечения [6]. Данные о частоте ЛПП при использовании 5 антибиотиков, вошедших в этот анализ, представлены на рисунке 2.

В другом исследовании оценивали гепатотоксичность антибиотиков, которые используются при лечении больных в амбулаторных условиях. Минимальный риск гепатотоксичности (в процентах от назначений антибиотиков по основным показаниям к применению во внебольничных условиях) установлен при использовании фторхинолонов (ципрофлоксацина, левофлоксацина и моксифлоксацина) – изолированные случаи и $\leq 0,00007\%$.

При лечении тетрациклином риск выше примерно в 3 раза ($\leq 0,0002\%$), макролидами (эритромицин, кларитромицин) и пенициллинами – в 60 раз ($\leq 0,004\%$), а ко-тримоксазолом и амоксицилином / клавуланатом – в 300 раз ($\leq 0,02\%$). При лечении же тровафлоксацином и телитромицином нередко регистрировались случаи острой печеночной недостаточности, ассоциировавшиеся с высокой смертностью. Отзыв таких антибиотиков с рынка или суровые ограничения по их применению не позволили рассчитать истинную частоту ЛПП при использовании данных медикаментов [7].

Возможное ЛПП устанавливают методом исключения. При появлении признаков поражения печени у больного, принимающего те или другие медикаменты, либо вскоре после прекращения их приема, следует последовательно убедиться в отсутствии:

- патологии желчных путей (для этого используют такие методы исследования, как УЗИ, компьютерную или магнитно-резонансную томографию, магнитно-резонансную или эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию);

- вирусного гепатита (определяют антитела класса иммуноглобулина М к гепатиту А, поверхностный антиген гепатита В, антитела к гепатитам С и Е);
- аутоиммунного заболевания (может потребоваться определение антител к ядрам клеток или к гладким мышцам, содержания γ -глобулинов);
- злоупотребления алкоголем (анамнез, определение содержания алкоголя в крови, отношение активности АСТ к АЛТ превышает 2 к 1);
- метаболических и генетических отклонений (могут помочь концентрации ферритина и железа плазмы крови, общая железосвязывающая способность крови, содержание церулоплазмينا и α_1 -антитрипсина);
- гемодинамических нарушений (гипотензия, шок, сердечная недостаточность, окклюзия сосуда).

При исключении перечисленных отклонений / заболеваний можно предположить, что поражение печени вызвано действием медикаментов.

У больного К. взяты пробы крови на вирусные гепатиты, результаты отрицательные. При тщательном клиническом исследовании не выявлено признаков аутоиммунных заболеваний, метаболических и генетических отклонений. Алкоголем не злоупотребляет. В биохимических анализах крови активность аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) 105 ед/л (верхняя граница нормы (ВГН) 41 ед/л), щелочной фосфатазы (ЩФ) 250 ед/л (ВГН 145 ед/л). Коэффициент R (АЛТ : ВГН / ЩФ : ВГН) 1,5, что указывает на холестатический вариант повреждения печени.

УЗИ органов брюшной полости – печень увеличена в размерах: косой вертикальный размер (КВР) 145 мм; краниокаудальный размер (ККР) 100 мм. Контур ровный, четкий. Эхоструктура печени изменена диффузно: пониженной эхогенности. Очаговые образования не выявлены. Сосудистый рисунок выражен. Воротная вена 9,3 мм. Печеночные вены не расширены. Холедох диаметром 2,4 мм, осмотрен на всем протяжении, внутрипросветные образования не выявлены.

Желчный пузырь расположен типично, увеличен: 103x28 мм, форма округлая, стенки утолщены: 2 мм, уплотнены. Содержимое гиперэхогенное, эхоструктура неравномерно усиленная, мелкозернистая. Взвесь занимает более 1/3 просвета желчного пузыря. Пристеночные образования не выявлены.

Поджелудочная железа – размеры: головка 23 мм, тело 19 мм, хвост 23 мм. Эхоструктура гиперэхогенная, мелкозернистая. Контур ровный, четкий. Ретропанкреатическая клетчатка не инфильтрирована. Очаговые образования не выявлены.

Итак, у пациента при УЗИ исследовании выявлены диффузные изменения эхоструктуры печени, возможно, связанные с основным заболеванием (ХСН). Кроме того, выявлен феномен «билиарного сладжа» (от англ. sludge – густая грязь, муть, осадок) – эхогетерогенная желчь с наличием сгустков различной плотности, смещаемых, не дающих акустической тени, так называемая замазкообразная желчь [8]. То есть, имеются признаки патологии желчных путей и гемодинамичес-

кие нарушения. Можно ли в таком случае говорить о возможном ЛПП?

Да, можно. Диффузные изменения в печени, несомненно, имели место и до заболевания пневмонией. Пациент на протяжении длительного времени получал медикаментозную терапию по поводу сердечной недостаточности и переносил ее хорошо. При обращении за медицинской помощью по поводу пневмонии были откорректированы дозы лекарств, назначенных по данному показанию – без добавления новых медикаментов. Из «новых» препаратов (т.е. тех, которые больной не принимал до обращения по поводу пневмонии), назначены только цефтриаксон и амброксол.

Неизвестно, как давно у пациента имеет место билиарный сладж. Однако среди побочных эффектов при лечении цефтриаксоном хорошо известен такой, как обратимая преципитация в желчном пузыре (псевдохолелитиаз), в отдельных случаях сопровождающийся клиническими симптомами (боли!) [9]. Более того, лечение цефтриаксоном, наряду с пожилым и старческим возрастом, являются факторами риска камнеобразования в желчном пузыре [10]. Холестатический вариант повреждения печени подтверждается и величиной коэффициента R (АЛТ : ВГН / ЩФ : ВГН), который оказался равным 1,5.

Таким образом, наиболее вероятной причиной ухудшения состояния больного К. на 6 день лечения является возникновение холестатического варианта ЛПП, обусловленного цефтриаксоном.

Вопрос 2. Как лечить больного?

Прежде всего, отменить цефтриаксон и амброксол. Для завершения курса АБТ, который обычно составляет от 7 до 10 дней, можно продолжить лечение цефалоспорином III поколения для приема внутрь – цефиксимом или цефподоксима проксетилем. Стандартной практикой при лечении гепатотоксичности, обусловленной антибиотиками, у взрослых больных в отсутствие предшествующих заболеваний печени является назначение N-ацетилцистеина. Применение глюкокортикоидов больному К. не показано. Они обычно назначаются в случаях наподобие аутоиммунного гепатита, или же тем пациентам, у которых лабораторные отклонения не разреша-

ются в течение 6–8 недель. Наконец, учитывая характер ЛПП (холестатическое), оправдано назначение УДХК (Урсофальк). Длительность приема препарата будет определяться исходя из динамики клинической симптоматики (обратного развития симптомов поражения печени).

3. Следует ли назначать гепатопротекторы больным из групп риска ЛПП при лечении антибиотиками?

Выше уже отмечались как неоднозначность самого термина «гепатопротекторы», так и скудность доказательной базы в пользу их применения. Поэтому ответ на поставленный вопрос будет отрицательным – пожалуй, за единственным исключением. И это исключение – УДХК (Урсофальк).

Возвращаемся к клиническому примеру 2. Исходные данные таковы: у больного с ХСН диагностирована пневмония. Кроме того, неизвестно, были ли у него до обращения за медицинской помощью по поводу пневмонии явления билиарного сладжа (выявлены при УЗИ на исходе первой недели лечения). Пациент отказывается от госпитализации и настаивает на парентеральном введении антибиотиков. Назначен цефтриаксон.

Этот антибиотик является одним из популярнейших (если не самым популярным) антимикробным препаратом для

Рамочный список 1. Факторы риска камнеобразования в желчном пузыре

Антропометрические особенности: ожирение (индекс массы тела >30 кг/м ²), быстрое снижение веса, циклическое снижение веса
Беременность
Лечение: цефтриаксон, заместительная терапия эстрогенами после наступления менопаузы, парентеральное питание
Происхождение: скандинавы, американские индейцы
Женский пол
Наследственность: желчекаменная болезнь у родственников 1-й степени родства
Заболевание подвздошной кишки, резекция или шунтирование
Пожилый и старческий возраст

Таблица 3. Влияние пневмонии на сердечно-сосудистую систему

Эндотелий сосудов и периферические сосуды	Нарушение реактивной гиперемии и реакции на оксид азота Снижение периферического сосудистого сопротивления у большинства молодых людей; повышение периферического сосудистого сопротивления ~ у 1/3 людей зрелого возраста Повышение концентрации эндотелина-1 и адреномедуллина
Миокард	Депрессия функции левого желудочка; миокардит; повышение концентрации тропонинов, мозгового и предсердного натрийуретических пептидов
Сердечный ритм	Острые нарушения ритма
Коронарные артерии	(Возможные) острые воспалительные изменения в коронарных бляшках; коронарная вазоконстрикция
Легочная циркуляция	Повышение давления в легочных артериях
Кардиальная автономная функция	Нарушение сердечно-сосудистых автономных рефлексов
Коагуляция	Повышение прокоагулянтной активности
Функция почек и водно-солевой баланс	Повышение продукции вазопрессина; снижение активности ангиотензинпревращающего фермента; задержка воды; острое повреждение почек

парентерального введения при лечении инфекций разных локализаций, в том числе при инфекциях дыхательных путей. В то же время, он – единственный из антибиотиков – является одним из факторов риска камнеобразования в желчном пузыре (рамочный список 1) [10].

Можно ли было использовать другой антибиотик? В данной клинической ситуации – вряд ли. Во-первых, назначение цефтриаксона соответствует положениям национального «Протокола по оказанию помощи больным внебольничной пневмонией...» [11], согласно которому пациента следует отнести ко 2 клинической группе (нетяжелая внебольничная пневмония у больных с сопутствующими заболеваниями, амбулаторное лечение). Во-вторых, цефтриаксон с равным успехом может вводиться как внутривенно, так и внутримышечно, что немаловажно при лечении амбулаторных больных. В-третьих, другие антибиотики для парентерального введения (а пациент настаивал именно на этом), которые теоретически могли бы рассматриваться в качестве альтернатив цефтриаксону, требуют неоднократного введения в течение суток (цефотаксим, амоксициллин / клавуланат), либо же исключительно внутривенного введения (левофлоксацин, моксифлоксацин).

Далее. Возникновение пневмонии у больного с ХСН способно негативно повлиять на прогноз. Пневмония оказывает многообразные и разнонаправленные эффекты на сердечно-сосудистую систему (табл. 3) [12], что ассоциируется с различными кардиальными осложнениями. Так, по данным мета-анализа обсервационных исследований, частота кардиальных осложнений у госпитализированных больных с ВП (данные по амбулаторным пациентам отсутствуют) в течение 30 дней после постановки диагноза пневмонии достигает 17,7 % (95-процентный доверительный интервал 13,9 %–22,2 %). Речь идет о возникновении / декомпенсации сердечной недостаточности, аритмиях, остром коронарном синдроме. Опасность возникновения кардиальных осложнений особенно велика у пациентов группы высокого риска [13], к которым, несомненно, относится и больной К. (инфаркт миокарда в анамнезе, наличие ХСН).

Наконец, у пациента группы высокого риска с морфологическими изменениями в печени, возможно, обусловленными ХСН (выявлены на УЗИ) имеются факторы риска камнеобразования в желчном пузыре: пожилой возраст (62 г.) и лечение цефтриаксоном.

В данном клиническом случае профилактическое назначение УДХК (Урсофальк) одновременно с началом АБТ представляется оправданным. Тогда, возможно, удалось бы предотвратить присоединение холестатического варианта ЛПП, вызванного цефтриаксоном.

В заключение повторим еще раз: не следует рутинно назначать гепатопротекторы вместе с антибиотиками – такое решение ведет к полипрагмазии, неоправданному удорожанию лечения и может ассоциироваться с возрастанием риска побочных эффектов. Однако у больных с факторами риска камнеобразования в желчном пузыре профилактическое назначение УДХК (Урсофальк) одновременно с началом АБТ

представляется разумным и согласуется с правилами качественной клинической практики.

Выводы

У больных с заболеваниями печени имеются ограничения по использованию отдельных антибиотиков, другие антимикробные средства должны использоваться в меньших дозах.

Урсодезоксихолевая кислота – единственный препарат, официально рекомендованный для лечения первичного билиарного холангита (прежнее название – первичный билиарный цирроз). При необходимости назначить антибиотики больным с этим заболеванием следует продолжать лечение урсодезоксихолевой кислотой (Урсофальк).

В случае возникновения лекарственного поражения печени во время лечения антибиотиками, препарат(-ы), предположительно ответственный(-е) за это осложнение, следует отменить, а для лечения такого поражения назначить N-ацетилцистеин и урсодезоксихолевую кислоту (Урсофальк).

При лечении инфекций у больных с факторами риска камнеобразования в желчном пузыре одновременно с началом антибактериальной терапии оправдано профилактическое назначение УДХК (Урсофальк).

Список использованной литературы

1. Frank U. The Daschner guide to in-hospital antibiotic therapy / U. Frank, E. Tacconelli. – 2nd Ed. – Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2012.
2. Надинская М. Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах / М. Ю. Надинская // Consilium Medicum. – 2003. – Vol. 5, № 6. – С. 318–322.
3. Потяженко М. М. Сервисная гепатопротекторная терапия урсодезоксихолевой кислотой / М. М. Потяженко, А. В. Невойт // Здоров'я України. – 2007. – № 18. – С. 68–71.
4. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury / N. P. Chalasani, P. H. Hayashi, H. L. Bonkovsky [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2014. – No. 109. – P. 950–966.
5. FDA Working Group. CDER-PhRMAAASLD Conference 2000: clinical white paper on drug-induced hepatotoxicity, November 2000. (см: <http://www.fda.gov/cder/livertox/clinical.pdf>.)
6. Characterizing phenotypes and outcomes of drug-associated liver injury using electronic medical record data / J. Shin, C. M. Hunt, A. Suzuki [et al.] // Pharmacoepidemiol. drug safety. – 2013. – No. 22. – P. 190–198.
7. Andrade R. J. Hepatic safety of antibiotics used in primary care / R. J. Andrade, P. M. Tulken // J. Antimicrob. Chemother. – 2011. – No. 66. – P. 1431–1446.
8. Ильченко А. А. Клиническое значение билиарного сладжа / А. А. Ильченко, О. В. Делюкина // Consilium medicum (прил. «Гастроэнтерология»). – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 28–32.
9. Березняков И. Г. Краткий справочник по эмпирическому использованию антибиотиков с лечебной и профилактической целью / И. Г. Березняков. – К.: Корпорация «Артериум», 2014. – 196 с.
10. Bellows C. F. Management of gallstones / C. F. Bellows, D. H. Berger, R. A. Crass // Am. Fam. Physician. – 2005. – No. 72. – P. 637–642.
11. Наказ № 128 від 19.03.2007 р. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія» / Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України. – Офіц. вид. – Київ, 2007. – 146 с. – (Нормативний документ МОЗ України. Протокол).
12. Acute pneumonia and the cardiovascular system / V. F. Corrales-Medina, D. M. Musher, S. Shachkina, J. A. Chirinos // Lancet. – 2013. – No. 381. – P. 496–505.
13. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies / V. F. Corrales-Medina [et al.] // PLoS Med. – 2011. – No. 8 (6). – P. e1001048.

Резюме

Антибіотики і ураження печінки: діагностика, лікування, профілактика

І. Г. Березняков, Д. Ю. Сидоров

Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна

У пацієнтів з хворобами печінки обмежують використання деяких антибіотиків, інші антимікробні засоби застосовують в менших дозах. При необхідності призначення антибіотиків хворим на первинний біліарний холангіт слід продовжити лікування урсодезоксихолевою кислотою.

В разі виникнення лікарського ураження печінки під час лікування антибіотиками, препарат (препарати), вірогідно, відповідальний (відповідальні) за це ускладнення, слід відмінити, а для лікування цього ускладнення призначити N-ацетилцистеїн та урсодезоксихолеву кислоту.

Під час лікування інфекцій у хворих з факторами ризику каменеутворення в жовчному міхурі одночасно з початком антибактеріальної терапії виправдане профілактичне призначення урсодезоксихолевої кислоти.

Ключові слова: антибіотики, ураження печінки, урсодезоксихолева кислота

Summary

Antibiotics and liver damage: diagnosis, treatment, prevention

I. G. Berezniakov, D. Yu. Sidorov

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

In patients with liver diseases usage of some antibiotics is limited, some other antimicrobials are used in lesser dosages. Physicians should continue treatment with ursodeoxycholic acid if there is need to prescribe antibiotics to patients suffering from primary biliary cholangitis.

In case of development of drug-induced liver damage during antimicrobial treatment physicians should cancel the drug(s) which is (are) responsible for that complication and prescribe N-acetylcystein and ursodeoxycholic acid to treat it.

Prophylactic prescription of ursodeoxycholic acid from the beginning of antibacterial treatment can be justified during infection management in patients with risk factors of lithogenesis in gall-bladder.

Key words: antibiotics, liver damages, ursodeoxycholic acid

Урсофальк

Урсодезоксихолева кислота

Оригінальний препарат УДХК
з доведеною ефективністю та безпекою

Дозування та тривалість терапії Урсофальком

При захворюваннях біліарного тракту:^{1*}



Дискінезія жовчного міхура
• 5–7 мг/кг маси тіла на добу
• курсами по 1–3 місяці



Хронічний безкам'яний холецистит
• 5–7 мг/кг маси тіла на добу
• курсами по 1–3 місяці



Біліарний сладж
• 8–10 мг/кг маси тіла на добу
• курсами по 3–6 місяців



Холестероз жовчного міхура
• 10–15 мг/кг маси тіла на добу
• 6–12 місяців та більше



ЖКХ (жовчнокам'яна хвороба)
• 10–15 мг/кг маси тіла на добу
• 6–18 місяців



Постхолецистектомічний синдром
• 5–7 мг/кг маси тіла на добу
• курсами по 1–3 місяці



Біліарний рефлюкс
• по 1 капсулі 250 мг на ніч
• від 10–14 днів до 2 місяців



Профілактика колоректального раку
• 8–15 мг/кг на день
• безперервно на довгий час

При захворюваннях печінки:^{1*}



Первинний біліарний цироз
• 13–15 мг/кг маси тіла на добу
• постійно



Первинний склерозуючий холангіт
• 15–25 мг/кг маси тіла на добу
• постійно



Алкогольна хвороба печінки
• 13–15 мг/кг маси тіла на добу
• 6 місяців



Вірусний гепатит
• 10 мг/кг маси тіла на добу
• 6–12 місяців та більше



Неалкогольний стеатогепатит
• 13–15 мг/кг маси тіла на добу
• 12 місяців та більше



Ураження печінки при муковісцидозі
• 20–40 мг/кг маси тіла на добу
• постійно



Внутрішньопечінковий холестаз вагітних
• 5–20 мг/кг маси тіла на добу, на 1–3 прийоми
• три тижні



Профілактика гепатоцелюлярної карциноми
• 250–750 мг на день
• безперервно на довгий час

- Зменшує симптоматику¹⁻³
- Сповільнює прогресування¹
- Захищає від ускладнень²
- Збільшує тривалість життя³

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціаліста в галузі охорони здоров'я. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату. Зберігати в місці недоступному для дітей. Має протипоказання та побічні реакції. Виробник: Др. Фальк Фарма ГмбХ, Німеччина. Урсофальк суспензія РП № UA/3746/01/01 від 02.10.2015. Урсофальк капсули РП № UA/3746/02/01 від 09.10.2015. Урсофальк таблетки РП № UA/3746/03/01 від 18.12.2015.

¹Shi J. et al. Am J Gastroenterol. 2006; 101(7):1529-36; ²Sinder KD et al. Mayo Clinic Proc. 1997; 72:1137-40; ³Parés A et al. Gastroenterology. 2006;130(3): 715-20; ⁴Taira K, Fujiyama S, Ohkawa S, Miyakawa X, Tamai S, Hirokawa S, et al. Ursodeoxycholic acid is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14(1):164-9; ⁵Itch S, Kono M, Akimoto T. Psoriasis treated with ursodeoxycholic acid: three case reports. Clin Exp Dermatol. 2007;32(4):398-400; ⁶Ikegami T, Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications. Hepatol Res. 2008;38(2):123-31; ⁷Liu Y, Qiao F, Liu H, Liu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci. 2006;26(3):350-2; ⁸Wolf JM, Ryoicki LA, Lashner BA. The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22(9):783-8.



Представництво «АльпенФарма АГ»
04075 м. Київ, Пушча-Водичка вул. Лиска, 30-А
тел.: (044) 401-81-20

Alpen Pharma Group