

Медикаментозно-зумовлені ураження печінки — проблема, що маскується під різними діагнозами

Лікарі мають бути пильними у виявленні медикаментозно-зумовлених уражень печінки, оскільки раннє виявлення може зменшити тяжкість гепатотоксичності, якщо прийом препарату своєчасно припиняється. Прояви гепатотоксичності, викликані лікарськими засобами, дуже варіюють, починаючи від безсимптомного підвищення рівня ферментів печінки до тяжкої печінкової недостатності. Для правильної діагностики необхідні знання щодо високого ризику розвитку ускладнень при призначенні певних препаратів.

У розвинених країнах за останній час відмічається зростання тривалості життя населення, збільшення чисельності старших вікових груп і, відповідно, людей, які страждають на хронічні захворювання, що потребують медикаментозної корекції. Досить часто серед осіб старшого віку типова ситуація, коли люди приймають по 2-3 і більше медикаментів (постійно або тривалий період). Не рідко є наявність у цих осіб супутніх захворювань печінки, шкідливих звичок тощо.

Серед осіб молодого і середнього віку також трапляються випадки безконтрольного самолікування та прийому медикаментів, денна і курсова дози яких можуть бути перевищеними. Ці випадки спричиняють порушення функції печінки, яка клінічно може проявлятися гострим або хронічним перебігом і різним ступенем тяжкості (від безсимптомного зростання рівня трансамінз до тяжких декомпенсованих гепатитів, що потребують трансплантації печінки, а у разі неможливості проведення такої операції закінчуються фатально).

Слід підкреслити, що ураження печінки внаслідок впливу медикаментів не завжди є отруєнням, при якому характерно передозування медикаментами [1]. В західноєвропейських та північноамериканських країнах ця проблема здобула назву Drug-Induced Liver Injury (DILI), або «медикаментозно-зумовлені ураження печінки». Створені спеціальні медичні центри, де вивчаються наслідки впливу лікарських засобів на печінку та спотворені реакції печінки на медикаментозні середники.

Епідеміологія

Про серйозність проблеми свідчать деякі статистичні дані. В Україні медикаментозні ураження печінки складають 50% у загальній структурі гострої жовтяниці, є основною причиною гострої печінкової недостатності й у першу чергу через них найчастіше відбувається відкликання і вилучення препаратів з обігу. У загальній структурі побічних ефектів від прийому препаратів гепатотоксичність становить 10%.

У США приблизно 2000 випадків гострої печінкової недостатності реєструються щорічно, із них понад 50% припадає на медикаменти (39% — ацетамінофен [парацетамол], 13% — реакції ідіосинкразії в результаті дії інших ліків).

За останніми даними [10], більш ніж 900 препаратів, токсичних речовин і продуктів на основі трав викликають ураження печінки. При цьому медикаменти є причиною 20–40% випадків тяжкої печінкової недостатності. Приблизно 75% ідіосинкратичних реакцій на прийом препаратів призводять до трансплантації печінки або смерті пацієнта.

Протягом останніх кількох років Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) вилучило з ринку два препарати

після реєстрації певної кількості випадків виникнення тяжких уражень печінки: бромфенак та троглітазон. Бромфенак (dugast), нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП), з'явився на ринку у 1997 році як аналгетик короткої дії для ортопедичних пацієнтів. Рекомендований до прийому менше 10 днів, але пацієнти приймали його більший термін. Це спричинило появу більш ніж 50 випадків тяжкого ураження печінки, а препарат довелося відкликати у 1998 році. Так само троглітазон (резулін) почав застосовуватися з 1997 року як антидіабетичний агент. Але за 3 роки було зареєстровано понад 90 випадків гепатотоксичності, що призвело до виведення цього препарату з обігу [8].

Потенційно небезпечні препарати

Існують певні лікарські засоби, на фоні прийому яких є велика ймовірність ураження печінки [9]:

- препарати, що мають знеболювальний/протизапальний ефект — ацетамінофен/парацетамол;
- нестероїдні протизапальні засоби — напроксен, ібупрофен;
- анаболічні стероїди, препарати групи метилтестостерону;
- антибіотики — еритроміцин, амоксицилін з клавулановою кислотою, тетрацикліни (доксикалін, міноциклін, тетрациклін);
- антипсихотичні ліки: рісперидон, хлорпромазин;
- статини;
- протигрибкові: тербінафін, кетоконазол;
- антигіпертензивні: лізіноприл, каптоприл, метилдопа;
- протизапальні засоби;
- антидепресанти: сертралін, флуоксетин, бупропіон;
- протисудомні: фенобарбітал, карбамазепін, фенітоїн;
- фітопрепарати (чаї тощо), засоби для схуднення;
- наркотичні і психотропні (кокаїн, амфетамін, метамфетамін, героїн, інганти та ін.).

Небезпека полягає в тому, що навіть у терапевтичних дозах вони можуть стати причиною розвитку гепатопатії різного ступеня тяжкості. Описані випадки, коли навіть двократний прийом терапевтичних доз парацетамолу призводив до гострої печінкової недостатності.

Значну роль у розвитку уражень печінки при прийомі певних препаратів відіграє преморбідний стан пацієнта.

Супутні стани, що сприяють ураженню печінки при прийомі медикаментів:

- наявність захворювань печінки (у т.ч. гепатитів В, С, цирозу, хронічних гепатитів, жирової інфільтрації печінки);
- вживання алкоголю (як хронічний алкоголізм, так і спорадичне, разом із ліками групи ризику);

- вживання наркотичних та інших психотропних препаратів;
- вагітність, дитячий/підлітковий вік;
- генетично зумовлені реакції постраждалого на медикаменти;
- прийом декількох лікарських засобів одночасно;
- зайва вага;
- монотерапія препаратом, з перевищенням рекомендованої тривалості прийому;
- жіноча стать (є дані, що жінки більш схильні до розвитку DILI);
- расові особливості: доведено, що афро- та латиноамериканці більш чутливі до прийому ізоніазиду внаслідок генетично зумовленого зниження активності цитохрому P450;
- пацієнти зі СНІДом та ті, що страждають на недоїдання, можуть бути вразливішими до реакцій на лікарські засоби через низькі запаси глутатіону.

Механізми токсичної дії медикаментів

Виділяють три основні групи DILI:

I. Безпосередній дозозалежний вплив на гепатоцити.

II. Ідіосинкратичні реакції на лікарські засоби.

III. Опосередкована імунна відповідь (медикаментозні алергічні реакції).

Прямий дозозалежний вплив ліків на печінку. Ураження може бути спричинене самим препаратом або метаболітом, що діє прямо чи опосередковано. Ацетамінофен є класичним прикладом відомого гепатотоксину в супертерапевтичних дозах. Іншим класичним прикладом є тетрахлорид вуглецю.

Ідіосинкратичні реакції на лікарські засоби. Згідно з визначенням, ідіосинкразія — генетично зумовлена атипова реакція на певні речовини (в т.ч. небілкової природи). Часто виникає після першого контакту з подразником. У розумінні лікарської ідіосинкразії існує думка, що це патологічна реакція на певний лікарський препарат, що характеризується різким підвищенням чутливості хворого до відповідного чинника з надзвичайно сильним і/або тривалим ефектом. В основі лікарської ідіосинкразії лежить поліморфізм білків і ферментних систем, що є наслідком поліалелізму відповідних генів. Порушення обміну, що зумовлюють зміну чутливості до фармакологічного агента, можуть бути пов'язані як із недостатністю певного ферменту (в більшості випадків), так і з надлишковою його активністю в організмі.

Обидва види порушень виникають внаслідок генних мутацій, які у разі мутації структурного гена викликають синтез структурно зміненого ферменту, що призводить або до дефектів каталітичних властивостей ферменту, або до зменшення його стабільності. У першому випадку кількість ферменту в організмі може відповідати нормальному рівню, однак його активність буде зниженою; у другому — збільшення

швидкості розпаду функціонально нормального ферменту призведе до того, що швидкість ферментної реакції виявиться меншою порівняно з нормою. При мутації регуляторних генів виникає зміна концентрації активаторів або інгібіторів даного ферменту внаслідок мутації інших генів.

На сьогодні описані деякі спадкові дефекти обміну, що зумовлюють лікарські ідіосинкразії. При цьому може спостерігатися посилення ефекту препарату і підвищення його токсичності.

Ідіосинкратичні реакції на лікарські засоби можуть бути поділені на ті, які класифікуються як реакції гіперчутливості, або імуноалергічні, а також ті, які є метаболічно-ідіосинкратичними. Реакція на фенітоїн є класичною реакцією гіперчутливості. Відповідь характеризується лихоманкою, висипом, еозинофілією та є реакцією, пов'язаною з імунітетом, з типовим коротким періодом латентності від 1 до 4 тижнів. Реалізація метаболічно-ідіосинкратичних реакцій відбувається через дію непрямих метаболітів медичного препарату, що приймається. Частота відповіді є змінною і може наставати протягом від тижня або пізніше, в період аж до одного року [5].

Імунно-зумовлені ураження печінки.

У деяких випадках ушкодження клітин печінки може відбуватися у формі аутоімунного гепатиту. Клінічно може виникнути ушкодження гепатоцелюлярних структур, що проявляється цитолітичним синдромом і холестазом. Більшість досліджених випадків мають хороші клінічні прогнози при припиненні прийому препарату. Наявні діагностичні інструменти для підтвердження імунологічно опосередкованої травми печінки залишаються дуже обмеженими і включають тестування лімфоцитів на їхню трансформацію [4].

Наявність ознак та симптомів гіперчутливості дає переконливі докази того, що ураження печінки є імунологічно опосередкованим. Важливим елементом визначення імуноалергічного гепатиту є поява перших симптомів від моменту початку лікування у термін менше 8 тижнів. При повторному прийомі даного медикаменту час може скоротитися до 2-3 днів. Характерними ознаками є: наявність висипу (зберігається, як правило, 2-3 дні), лихоманка (іноді >38,5 °C або менше і тримається до 3 днів), еозинофілія (>7% або >500 клітин/мкл) чи атиповий лімфоцитоз (>5% або >500 клітин/мкл) у пробах крові, взятих протягом 2 тижнів від початку лікування причинним лікарським засобом [7].

Досить часто вищезазначені механізми розвитку ураження печінки поєднані, що утруднює діагностику та вибір ефективної схеми лікування.

Патолофізіологічні варіанти медикаментозно-зумовленого ураження печінки

Гостре гепатоцелюлярне ураження. Прояви гострої травми печінки можуть варіювати від плямистого некрозу до небезпечної печінкової недостатності. Зміни у структурі печінки при плямистому некрозі нагадують такі, що властиві

класичному вірусному гепатиту, і охоплюють всі зони печінкової часточки. Гепатоцелюлярне ураження проявляється дегенерацією мембран гепатоцитів, апоптозом, часто поєднаним із тканинною інфільтрацією еозинофілів. Можуть пошкоджуватися центральні часточки, жовчні протоки, синусоїди тощо. До препаратів, під дією яких відбуваються подібні зміни, відносяться галотан, фенілбутазон, індометацин та дисульфідрам.

Субмасивний некроз, як випливає з назви, може охоплювати перипортальну зону або центральну зону часточки. Подібні зміни характерні при впливі сульфату заліза, фосфору, кокаїну.

Центральний некроз характерний для дії ацетамінофену, галотану, метоксифлурану, тровафлораксину, кетоконазолу, дигідралазину, такрину і при отруєнні аманітальними грибами. Досить часто субмасивний некроз переходить у масивний і стає причиною смерті [10, 11].

Хронічні гепатоцелюлярні ураження можуть проявлятися у багатьох формах.

- **Накопичення пігменту:** збільшення пігменту ліпофузину в клітинах печінки характерно для впливу фенотіазинів, фенацетинів, амідопірину тощо. Накопичення гемосидерину в клітинах печінки може бути результатом надмірного прийому заліза або терапії парентеральною формою заліза у пацієнтів, що проходять процедуру гемодіалізу.

- **Стеатоз, стеатогепатит і фосфоліпідоз:** накопичення жирових включень у гепатоцитах при стеатозі може проявлятися у вигляді середніх і великих крапель (макроезичулярний стеатоз) або дрібних, невеликих включень (мікроезичулярний стеатоз). Згідно з рекомендаціями Американської асоціації з вивчення хвороб печінки (AASLD), для постановки діагнозу неалкогольної жирової хвороби печінки необхідно, щоб частина жиру в печінці становила як мінімум 5-10% її сумарної ваги. У клінічній практиці з цією метою використовують визначення відсотка «навантажених» жиром гепатоцитів при аналізі біоптату печінки за допомогою світлової мікроскопії.

Мікроезичулярний стеатоз спостерігається в осіб з алкогольним анамнезом, при лікуванні ацетилсаліциловою кислотою, вальпроевою кислотою, аміодароном, піроксикамом, ставудином, диданозином, невірапіном та високими дозами тетрацикліну. Речовини і препарати, які можуть викликати макроезичулярний стеатоз, включають алкоголь, кортикостероїди, метотрексат, міноциклін, ніфедипін, парентеральне харчування тощо.

Стеатогепатит часто асоціюють з прийомом аміодарону, ніфедипіну, синтетичних естрогенів та диданозину.

Фосфоліпідоз спричиняє накопичення лізосомальних фосфоліпідів внаслідок інактивації лізосомальних фосфоліпаз препаратами, що застосовуються для лікування. Загальними причинами цього можуть бути прийом аміодарону, триметоприм-сульфаметоксазолу тощо, парентеральне харчування (ТРН) та ін.

- **Фіброз печінки та цироз печінки.** У більшості випадків реакції, що розвинулися при пероральному прийомі медикаментів, характеризуються перебігом помірної та середньої тяжкості з наступним відновленням та відсутністю значного фіброзу. Субмасивне пошкодження гепатоцелюлярних структур, що може виникнути на фоні прийому будь-якого препарату, може супроводжуватися фіброзом і цирозом. Проте деякі агенти спричиняють збільшення осадження колагену з мінімальними або відсутніми

ознаками некрозу чи запалення. Чинники, що зумовлюють фіброз, включають такі медикаменти і стани, як метотрексат, вінілхлорид, торотраст, гіпервітаміноз А, тривалий прийом героїну. Довготривала терапія метотрексатом, тербінафіном, пергексиліном, еналаприлом і вальпроевою кислотою може призвести до цирозу [10, 11].

- **Гострий холестаз.** Холестаз визначається як зменшення витоку жовчі внаслідок зменшення секреції або обструкції біліарного дерева. Якщо додається пошкодження структур печінки, запальні процеси, це свідчить про розвиток холестатичного гепатиту. При гістологічному дослідженні виявляють наявність апоптотичних тіл, невеликі

вогнища некрозу і, рідше, вакуолізацію центральних часточок із зонами некрозу або без нього. Жовч накопичується в цитоплазмі клітин печінки, каналців і клітин Купфера. Лікарські засоби, прийом яких може призводити до суто холестатичної реакції, включають анаболічні стероїди (наприклад, метилтестостерон, оксиметолон, флуоксиместерон) та контрацептивні стероїди. До медикаментів, які можуть викликати холестатичний гепатит, відносять: еритроміцин, азитроміцин, ципрофлоксацин, офлоксацин, ранітидин, циметидин, фенітоїн, солі золота тощо. Внутрішньопечінковий холестаз може супроводжуватися гострим холангітом і спостерігається у пацієнтів, які

приймають хлорпромазин, алопуринол, хлорпропамід та гідралазин.

- **Хронічний холестаз.** Гістологічні дослідження верифікують хронічне портальне запалення та дегенерацію жовчної протоки. У більшості випадків холестазу, спричиненого прийомом медикаментозних препаратів, спостерігається швидке клінічне та біохімічне відновлення після відміни призначеного медикаменту. Проте приблизно в 1% пацієнтів можуть і надалі реєструватися відхилення від норми у результатах печінкових проб, а у деяких випадках ситуація прогресивно погіршується до стану, що нагадує первинний біліарний цироз. Причиною

Продовження на стор. 36.

ГЕПАСОЛ® НЕО 8%



І ПЕЧІНКА
ПРАЦЮЄ!

Гепасол® НЕО 8% – спеціальний розчин для детоксикації та корекції амінокислотного дисбалансу у хворих з порушенням функції печінки.

Завдяки високому коефіцієнту Фішера Гепасол® НЕО 8%¹:

- Відновлює баланс амінокислот
- Зв'язує токсичні іони амонію
- Усуває прояви печінкової енцефалопатії
- Посилює дезінтоксикаційну функцію печінки
- Покращує самопочуття пацієнтів



Р.П. № UA/3514/01/01 від 01.08.2017

Hemofarm



Інформація в цьому інформаційному матеріалі призначена виключно для медичних закладів та лікарів. Виробник: «Хемофарм», Сербія. Представництво STADA в Україні: 01004, Київ, вул. Велика Васильківська, буд. 9/2, оф. 52. Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією до медичного застосування. Препарат має протипоказання. Можливі побічні дії: при більшій за рекомендовану швидкість введення може виникнути нудота, блювання, підсилене потовиділення, пропасниця, тахікардія. Дотримуйтесь рекомендованих доз та швидкості введення. Зберігати при температурі не вище 30°C, у недоступному для дітей, захищеному від світла місці. - Інструкція для медичного застосування препарату Гепасол® НЕО 8%

С.М. Недашківський, О.А. Галушко, Д.О. Дзюба, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ,
С.В. Крилов, КЗ «Вишгородська центральна районна лікарня»

Медикаментозно-зумовлені ураження печінки — проблема, що маскується під різними діагнозами

Продовження. Початок на стор. 34.

внутришньопечінкового холестаза можуть стати хлорпропамід, амоксицилін-клавуланат, триметоприм-сульфаметоксазол, карбамазепін. Для флоксуридину характерно виникнення внутришньопечінкового і позапечінкового холестаза.

- **Гранулематозний гепатит.** Епітеліальні гранульоми утворюються в перипортальній або портальній ділянці. Ці взаємодії, як правило, перехідні і не викликають у подальшому жодних наслідків. Причиною утворення епітеліальних гранулом може стати прийом сульфаніламідів, сульфонілсечовини, фенітоїну, хінідину та гідралазину. Довготривале використання мінеральної олії при закрепах може викликати утворення ліпогранулом. Відомо, що алопуринол спричиняє гранульоми з фібриновим кільцем, тоді як солі золота можуть призвести до утворення ліпогранулом із чорним пігментом. Карбамазепін — також поширена причина гранулематозного гепатиту.

- **Аутоімунний гепатит.** Гістологія виявляє активні некрозапальні ураження з наявністю великої кількості плазматичних клітин. Жінки страждають частіше, ніж чоловіки. Аутоімунний гепатит проявляється такими симптомами, як стомлюваність, анорексія, втрата ваги, жовтяниця, асцит, портальна гіпертензія, гепатомегалія та спленомегалія. Серологічні тести можуть бути позитивними для антинуклеарних антитіл (ANA), антигладком'язових антитіл (ASMA) або фактору еритематозного вовчачка з підвищеним рівнем гамма-глобуліну. Прикладами загальноприйнятих лікарських засобів, що зумовлюють подібні клінічні прояви, є метилдопа, міноциклін, нітрофурантоїн, дигідралазин, лізиноприл, сульфаніламід та тразодон [2].

- **Судинні ураження.** Препарати та їхні метаболіти можуть спричинити пошкодження будь-якого компоненту печінки, включаючи синусоїди, печінкові вени та печінкові артерії. Прийом азатіоприну асоціюється з печінковою венозною хворобою у пацієнтів із пересадкою нирок, трансплантацією кісткового мозку та тривалою терапією при запаленні кишечника. Алкоголь, надлишок вітаміну А, флоксуридин та дакарбазин можуть призвести до венозного захворювання з некрозом ацинарної зони або без такого. Препарати на основі трав'яного чаю (алкалоїди) можуть викликати гострий асцит, швидке збільшення ваги, біль у животі та гепатомегалію. Ці зміни часто минулі, але іноді можуть призводити до серйозних наслідків. Пероральні контрацептиви можуть спричинити вогнищеву синусоїдальну дилатацію.

- **Неопластичні ураження.** Фокальна вузлова гіперплазія та гепатоцелюлярні аденоми добре описані з моменту появи оральних контрацептивних стероїдів. Прийом цих агентів часто пов'язують із виникненням злоякісних печінкових новоутворень, включаючи ангіосаркому [7, 8].

Клінічна картина

Клінічні прояви поліморфні й можуть варіювати від безсимптомного перебігу (при транзитному підвищенні титру трансаміназ) до фульмінантного

гепатиту, що призводить до незворотних уражень печінки та смерті.

Безсимптомне підвищення титру амінотрансфераз. Деякі лікарські препарати викликають безсимптомне підвищення ензимів печінки, яке не прогресує, незважаючи на постійне використання препарату.

У 50% пацієнтів, які отримують такрин при хворобі Альцгеймера, реєструється підвищений рівень ферментів, що рідко збільшується до небезпечного.

Подібна толерантність також спостерігається у 25-50% пацієнтів, що приймають такі лікарські засоби, як метилдопа або фенітоїн.

Від початку захворювання типовим є зменшення дезінтоксикаційної спроможності печінки, що проявляється загальними симптомами при помірних ураженнях:

- швидка втомлюваність, зниження працездатності;
- втрата апетиту, нудота, час від часу — блювання;
- підвищення температури тіла, як правило, до субфебрильних значень;
- пригнічення імунної системи (за винятком випадків аутоімунних гепатитів) характеризується частими інфекційними захворюваннями (інфекції дихальних шляхів, нирок, сечовивідної системи, шкіри тощо);
- характерні холестатичні зміни проявляються темним кольором сечі, знебарвленням випорожнень, іктеричністю склер, жовтяницею;

- типові при гострому процесі біль у правому підбер'ї, відчуття важкості у цій ділянці, збільшення розмірів печінки (як пальпаторно, так і при ультразвуковому дослідженні (УЗД));

- при тривалому/хронічному перебігу захворювання також можуть спостерігатися розширення периферичних судин шкіри з утворенням типових «зірочок», специфічна мережа розширених поверхневих підшкірних вен на передній черевній стінці («голова медузи») при портальній гіпертензії;

- набряк нижніх кінцівок (характерний для гіпопротеїнемії).

Тяжкі декомпенсовані гострі і хронічні стани характеризуються наступними проявами:

- асцит, полісерозит, розширення вен стравоходу (також при портальній гіпертензії);
- печінкова енцефалопатія (від прихованої енцефалопатії, що виявляється спеціальними тестами, до печінкової коми);
- набряк головного мозку;
- порушення гемостазу, яке проявляється геморагіями та синцями на шкірі, особливо в місцях ін'єкцій, і в найбільш загрозливій ситуації — кровотечами, що можуть стати фатальними;
- гостра дихальна недостатність (набряк мозку, дисметаболичні розлади, полісерозит), яка не залишає вибору щодо переводу хворих на штучну вентиляцію легень;
- гепаторенальний синдром, при якому долучаються явища ниркової недостатності.

Встановлення діагнозу

Ретельно збирається анамнез. Акцентується увага на можливому прийомі

медикаментів, які пацієнт міг приймати самостійно, без призначення лікаря, та шкідливих звичках. Обов'язково враховується прийом алкоголю, особливо на тлі вживання ліків, наркотичних засобів, попередні захворювання печінки (інфекційні гепатити, токсичні ураження, калькульозний холецистит тощо). Уточнюється режим вживання призначених ліків: чи не перевищувалася денна та курсова доза. Виключається інфекційна патологія, при якій вражається печінка. Вивчається симптоматика. Звертається увага на забарвлення склер, шкіряних покривів, колір сечі, калу, збільшення печінки.

Широко застосовуються інструментальні обстеження: УЗД, комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ), ендоскопія стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки. У складних випадках застосовується біопсія печінки.

Вагомим підґрунтям при встановленні діагнозу служить лабораторне обстеження (клінічне та біохімічне, а за необхідності й імунологічні тести). Встановлюється активність ферментів печінки, досліджується білірубін, білкові фракції, коагулограма.

У випадку призначення монотерапії встановлення діагнозу DILI може бути відносно простим. Натомість у разі призначення кількох медикаментів врахувати конкретний чинник, що зумовив пошкодження печінки, є проблематичним. Необхідно оцінити дозу, шлях введення, тривалість, попередній прийом та використання будь-яких супутніх ліків, включаючи безрецептурні препарати та трави. Слід з'ясувати, чи приймав пацієнт подібний препарат раніше.

Тривалість латентності ідіосинкратичних реакцій на ліки дуже змінюється; отже, важливим є отримання інформації щодо кожного препарату, який потрапив в організм протягом останніх 3 місяців. Подібні реакції зазвичай розвиваються у період від 5 до 90 днів [5].

Позитивна відповідь на призначене лікування характеризується зниженням рівня трансаміназ у сироватці на 50% протягом 8 днів після припинення застосування причинного препарату.

Першочергові дії

Якщо є підозра на спричинення патологічних симптомів певним медикаментом — він має бути терміново відмінений. У зв'язку із поліморфним перебігом DILI стандартного лікування не існує.

Вибір тактики лікування залежить від симптомів. Якщо доведений патологічний вплив парацетамолу — на ранніх стадіях захворювання призначається N-ацетилцистеїн. Він стимулює утворення глутатіону в печінці і запобігає розвитку некрозу гепатоцитів. Ефективний, якщо ця терапія розпочата не пізніше 10-12 год після прийому препарату; після 16-20 год ефект є малоімовірним. N-ацетилцистеїн призначають перорально (140 мг/кг і далі по 70 мг/кг кожні 4 год протягом 3 днів) або внутрішньовенно (300 мг/кг протягом 20 год, половина дози — протягом перших 15 хв). При застосуванні N-ацетилцистеїну проти показані антигістамінні препарати, глюкокортикостероїди, фенобарбітал, етакринова кислота. L-карнітин є потенційно цінним

у випадках токсичної дії вальпроату. Корисне призначення препаратів, що покращують знешкодження аміаку в орнітиновому циклі синтезу сечовини, зв'язування аміаку у нетоксичний глутамін, а також сприяють виведенню аміаку з центральної нервової системи та його екскреції з організму.

Існують рекомендації щодо призначення ліпоевої (α-тіоктової) кислоти. Ліпоева кислота є коферментом, який бере участь в окислювальному декарбоксилюванні пірвіноградної кислоти (у складі пірватдегідрогенази) та інших α-кетокислот, відіграє важливу роль у процесі утворення енергії у клітині, регулюванні ліпідного та вуглеводного обмінів, має ліпотропний ефект, впливає на обмін холестерину, покращує функцію печінки, проявляє детоксикаційну дію при отруєнні солями важких металів та інших ендо- та екзотоксинів. Нестача або порушення обміну ліпоевої кислоти внаслідок інтоксикації або надмірного накопичення деяких продуктів розпаду (наприклад, кетонів тіл) призводить до порушення аеробного гліколізу. Вона також сприяє регенерації тканин.

При порушенні гемостазу, що проявляється у крововиливах навколо внутрішньовенних і внутрішньом'язових ін'єкцій, подовженням згортання крові після травматичних медичних маніпуляцій, з'являється суттєва загроза розвитку кровотечі. При цьому слід встановити причину порушення згортання крові. Подекуди це може бути тромбоцитопенія, але частіше причиною є дефіцит факторів згортання крові, що переважно синтезуються у печінці. Для профілактики розвитку кровотеч призначаються гемостатики і середники, що покращують гемостаз. Це транексамова кислота, препарати вітаміну К (початок дії уповільнений у часі), препарати, що зменшують спланхнічний кровотік. При кровотечі, що вже почалася, обов'язково вводять препарати крові: еритроцитарну масу, сумісну за груповою та Rh-приналежністю, свіжезаморожену одногруппову плазму, при тромбоцитопенії — тромбоцитоцентрар.

Призначення кортикостероїдів є контрверсійним. Вони можуть пригнічувати системні функції, пов'язані з підвищеною чутливістю або алергічними реакціями. Доведена їх позитивна роль при введенні впродовж короткого періоду часу (близько 3 діб) у разі перевищення в 3-5 разів вищих референтних рівнів трансаміназ. Водночас подовжений прийом кортикостероїдів може ускладнитися утворенням стероїдних виразок шлунково-кишкового тракту, що само по собі іноді стає причиною кровотечі.

При холестазі, подібному до первинного біліарного цирозу, призначається холестирамін, в основному для зменшення проявів сверблячки. Також з цією метою може стати корисною урсодезоксихолієва кислота. Окремі лікарські засоби можуть викликати незворотні зміни і цироз печінки [1].

Печінкова енцефалопатія (ПЕ) є також небезпечним ускладненням. Спочатку вона має прихований характер перебігу, згодом клінічно проявляється ейфорією, неадекватною, некритичною поведінкою, надалі приєднується загальмованість, аж до розвитку коматозного стану.

В основі патогенезу ПЕ лежить гіперамоніємія, накопичення аміаку у глії головного мозку з наступним його набряком, токсичним впливом на ЦНС амінокислот із фенольним кільцем, що виступають у ролі гальмівних «хибних» нейромедіаторів, патологічною дією жовчних кислот тощо.

З метою запобігання розвитку та лікування печінкових енцефалопатій призначаються збалансовані амінокислоти, що мають високий коефіцієнт Фішера.

На базі Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги накопичений досвід лікування таких пацієнтів із застосуванням препарату Гепасол НЕО 8%.

Показаннями до призначення Гепасолу НЕО 8% є наступні:

- позапечінковий холестаз;
- токсичні ураження печінки, зумовлені прийомом гепатотропних отрут;
- захворювання, що ускладнилися ураженням печінки (поліорганна недостатність, інфекційні хвороби тощо);
- «медикаментозне прикриття» при лікуванні гепатотоксичними препаратами.

Особливості складу Гепасолу НЕО. До складу Гепасолу НЕО входить найбільш висока частка незамінних амінокислот — 33,57 (59,4%), і, відповідно, він має найвищу біологічну цінність (Е/Т, незамінні амінокислоти — 47,53 г/л / залишковий азот 12,90 г/л) — 3,68. Це означає, що амінокислоти Гепасолу НЕО будуть максимально утилізовані організмом у пластичних реакціях, без додаткового підвищення азотемії.

Гепасол НЕО містить залишковий азот у мінімальній кількості і, таким чином, не збільшує азотемію та рівень аміаку у крові. [3]. Ці особливості дозволяють розглядати його як ефективний

та безпечний препарат для лікування печінкової енцефалопатії та в якості енергетичного субстрату. Останнє зумовлено тим, що біохімічні процеси зв'язування аміаку в печінці та скелетних м'язах можливі тільки за умови їх всеосяжної енергетичної підтримки пластичним матеріалом.

Гепасол НЕО ефективний при лікуванні I-II стадій печінкової енцефалопатії завдяки високому вмісту в ньому аргініну (10,72 г/л), який активно сприяє зв'язуванню аміаку в орнітиновому циклі печінки. Також цей препарат містить найбільш високу концентрацію амінокислот з розгалуженим ланцюжком — 42,0% і найбільш низьку концентрацію ароматичних амінокислот — 2,0%. За рахунок цього Гепасол НЕО має високий коефіцієнт Фішера — 21 (при нормі 3-3,5). Це вкрай важливо, оскільки необхідною умовою попередження розвитку або лікування печінкової енцефалопатії, згідно з теорією «хибних нейротрансмітерів», є витіснення ароматичних амінокислот амінокислотами з розгалуженим ланцюжком.

При застосуванні Гепасолу НЕО у хворих швидше нормалізується неврологічний статус за рахунок усунення гальмівної дії на ЦНС «хибних нейротрансмітерів» [3].

У разі тяжкого прогнозованого перебігу печінкової дисфункції розглядається питання трансплантації печінки.

Критерії Королівського коледжу для трансплантації печінки у випадках токсичного впливу ацетамінофену [6]:

- рівень рН <7,3 (незалежно від ступеня енцефалопатії);
 - протромбіновий час (ПЧ) >100 с або міжнародне нормалізоване співвідношення >7,7;
 - рівень креатиніну в сироватці вище 3,4 мг/дл у пацієнтів з III або IV ступенем енцефалопатії.
- При цьому враховуються будь-які три з наступних критеріїв:
- вік <10 років або >40 років;
 - етіологія не А- / не В-гепатиту, галотанового гепатиту або ідіосинкратичних лікарських реакцій;
 - тривалість жовтяниці >7 днів до початку енцефалопатії;
 - ПЧ >50 с;
 - рівень білірубину в сироватці >17 мг/дл.

Прогноз. Прогноз дуже варіюється залежно від часу госпіталізації пацієнта та стадії ураження печінки. У проспективному дослідженні, проведеному в США з 1998 по 2001 рік, загальна виживаність пацієнтів з DILI (у тому числі тих, кому була проведена трансплантація печінки) склала 72% [6].

Література

1. Тлумачний словник з клінічної токсикології Марков Ю.І., Недашківський С.М., Лоскутов О.А. — 2018. — С. 152.
2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги.

3. Аутоімунний гепатит. 2014 р. Наказ МОЗ № 826. Хобзей М.К., Харченко Н.В., Ліщишина Н.М. та ін.
3. Шлапак І.П., Недашківський С.М., Савченко О.О., Доморацький О.Е. Особливості інтенсивної терапії в лікуванні синдрому печінкової енцефалопатії, зумовленої отруєнням аманітальними грибами // Біль, знеболення та інтенсивна терапія. — № 2. — 2011. — С. 245-247.
4. Castell J.V., Castell M. Allergic hepatitis induced by drugs. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2006 Aug; 6(4):258-65.
5. Chalasani N. & Björnsson E. (2010). Risk Factors for Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. Gastroenterology, 138(7), 2246-2259.
6. Cholongitas E., Theocharidou E., Vassianopoulou P. et al. Comparison of the sequential organ failure assessment score with the King's college hospital criteria and the model for end-stage liver disease score for the prognosis of acetaminophen-induced acute liver failure. Liver Transpl. 2012;18:405-12. [PubMed]
7. Eshki M., Allanore L., Musette P., Milpied B., Grange A., Guillaume J.C., Chosidow O. et al. Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a cause of unpredictable multiorgan failure. Arch Dermatol 2009; 145: 67-72.
8. Lee W.M., Stravitz R.T., Larson A.M. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. Hepatology. 2012;55:965-7. [PMC free article] [PubMed]
9. MedlinePlus. Drug-induced hepatitis: MedlinePlus Medical Encyclopedia, 2014.
10. Nilesh Mehta, MD; Chief Editor: Michael R. Pinsky, MD, CM, Dr (HC), FCCP, Drug-Induced Hepatotoxicity Dec 08, 2016).
11. Rutherford A., King L.Y., Hynan L.S. et al. Acute Liver Failure Study Group Development of an accurate index for predicting outcomes of patients with acute liver failure. Gastroenterology. 2012;143:1237-43.[PMC free article] [PubMed]



ДАЙДЖЕСТ

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Бактериальные «спящие клетки» уклоняются от антибиотиков и ослабляют защиту организма от инфекции

Исследование, проведенное учеными из Великобритании, раскрывает, как так называемые персистентные клетки манипулируют нашими иммунными клетками, вызывая повторные вспышки болезней. Результаты работы, опубликованные в журнале Science, могут помочь объяснить, почему некоторые люди страдают от повторных приступов болезни, несмотря на то что они принимали антибиотики (АБ). Также новое исследование может дать ответ, как очистить организм от этих бактериальных клеток.

Специалисты из Имперского колледжа Лондона изучали бактериальные клетки *Salmonella*, которые относятся к резистентным. Когда бактерии, такие как сальмонелла, вторгаются в организм, многие из них попадают в «режим ожидания» иммунной системы организма, что означает, что они не убиваются АБ. Клетки этих бактерий перестают реплицироваться и могут оставаться в состоянии «спящей клетки» в течение нескольких дней, недель или даже месяцев. Когда антибактериальное лечение прекращается, некоторые из этих бактериальных клеток могут «проснуться». И если это происходит, они могут вызвать еще одну инфекцию.

Именно персистентные (или резистентные) клетки бактерий часто являются виновниками повторных заболеваний. Такие клетки образуются, когда бактерии захватываются макрофагами — иммунными клетками человека, защищающими организм от инфекций, поглощая бактерии и вирусы. Оказавшись внутри макрофага, персистентные клетки могут существовать в состоянии, в котором АБ не смогут убить их в течение недель или даже месяцев.

Впервые подобные клетки были обнаружены в 1944 г. и считались спящими неактивными бактериями, работающими, как бомба замедленного действия для рецидива. В недавно проведенных исследованиях ученые показывают, что персистентные клетки, скрываясь в иммунных клетках организма, действительно способны ослабить способность макрофагов убивать клетки-«вредители».

Доктор Питер Хилл, соавтор исследования, пояснил: «Раньше считалось, что персистентные клетки полностью неактивны. Однако реальность, выявленная нами сейчас, намного страшнее. Они отрываются от защиты внутри, ослабляя силу макрофагов — ключевой части нашего «боевого арсенала» против инфекций. Это означает, что после прекращения лечения АБ они могли создать гораздо более благоприятную среду для другого заражения или даже совершенно новой инфекции от других бактерий или вирусов».

Сейчас ученые пытаются определить механизм, с помощью которого персистентные клетки ослабляют наши иммунные клетки. От них сложно избавиться, так как они невидимы для АБ, но, возможно, механизм ослабления наших иммунных клеток может быть «ахиллесовой пятой» этих клеток.

Химический синтез против супербактерий

Исследователи из Университета Колорадо в г. Боулдер (США) разработали новый способ синтеза и оптимизации природного АБ, который однажды

может быть использован для борьбы со смертельными устойчивыми к лекарствам инфекциями, такими как золотистый стафилококк.

По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), устойчивые к АБ инфекции ежегодно поражают более 2 млн человек и становятся причиной более чем 23 тыс смертей в США. Исследование, проведенное европейским партнером CDC в 2018 г., показало, что устойчивые к лекарствам супербактерии были причиной 33 тыс смертей в Европе в 2015 г.

Исследователи ранее определили тиопептиды — природные АБ — как многообещающее направление исследований. Тиопептиды показали некоторую эффективность против золотистого стафилококка и некоторых других видов бактерий в ограниченных испытаниях, но структурное разнообразие тиопептидов затрудняет синтез молекул в масштабе, достаточно большом для терапевтического применения.

Чтобы эффективнее использовать тиопептиды, исследователи из Университета Колорадо вернулись к основам и пересмотрели предыдущие предположения об основных химических свойствах этих молекул.

«Мы повторно оценивали структурные сходства этих тиопептидов в свете современных супербактерий, потому что никто не анализировал их в современном контексте», — сказал Мачей Вальчак, ведущий автор нового исследования и доцент кафедры химии.

Исследователи изобрели новый катализатор для стимулирования реакций, которые запускают синтез тиопептидов и образуют необходимый для сдерживания роста бактерий каркас. Их усилия привели к появлению двух новых широко представленных АБ: микрококцина Р1 и тиоциллина I. Соединения являются эффективными, масштабируемыми и не производят вредных побочных продуктов.

«Результаты превзошли наши ожидания, — прокомментировал Вальчак. — Это очень чистая реакция. Единственные производимые отходы — это вода, и тот факт, что это экологичный метод, может иметь важное значение в будущем по мере развития технологии».

По словам Вальчака, новая методология химического синтеза — это только отправная точка. Он и его коллеги планируют использовать свои результаты в качестве платформы для выбора и нормирования частей молекул тиопептида с целью оптимизации их свойств и широкого применения к другим бактериальным классам.

Соединения АБ должны будут пройти клинические испытания, прежде чем они будут одобрены для использования человеком, — этот процесс может занять много лет. Тем не менее, уверен Вальчак, потребность в научных инновациях в области устойчивых к АБ супербактерий больше, чем когда-либо.

«Множественная лекарственная устойчивость является важной глобальной проблемой здравоохранения, и в ближайшие годы она станет еще более серьезной», — заявил Вальчак.

По материалам <https://scientificrussia.ru/news>