

<https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-244-247>



ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

И.В. Замлелая*, А.В. Сафроненко, Н.В. Сухорукова, А.В. Каплиев,
А.В. Криштопа, С.С. Хрхрян

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России
344022, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

На протяжении многих лет цефалоспорины редко упоминались как лекарственные средства, вызывающие гепатотоксичность. Однако к настоящему времени накоплены данные, подтверждающие возможное развитие различных типов лекарственного поражения печени на фоне приёма цефалоспоринов, в т. ч. и отдалённых, проявляющихся через 1–3 недели после однократного введения.

Ключевые слова: цефалоспорины, лекарственное поражение печени, гепатотоксичность

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Замлелая И.В., Сафроненко А.В., Сухорукова Н.В., Каплиев А.В., Криштопа А.В., Хрхрян С.С. Лекарственные поражения печени при применении цефалоспоринов. *Биомедицина*. 2024;20(3E):244–247. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-244-247>

Поступила 15.04.2024

Принята после доработки 18.07.2024

Опубликована 01.11.2024

DRUG-INDUCED LIVER DAMAGE WHEN USING CEPHALOSPORINS

Irina V. Zamlelaya*, Andrey V. Safronenko, Natalya V. Sukhorukova, Andrey V. Kapliev,
Anna V. Krishtopa, Sofia S. Khrkhrian

Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia
344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, Nakhichevansky Lane, 29

For many years, cephalosporins have been rarely reported as drugs causing hepatotoxicity. However, the recent data points to the possible development of various types of drug-induced liver damage associated with cephalosporins, including long-term ones, which manifest themselves 1–3 weeks after a single administration.

Keywords: cephalosporins, drug-induced liver damage, hepatotoxicity

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Zamlelaya I.V., Safronenko A.V., Sukhorukova N.V., Kapliev A.V., Krishtopa A.V., Khrkhrian S.S. Drug-Induced Liver Damage when Using Cephalosporins. *Journal Biomed*. 2024;20(3E):244–247. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-244-247>

Submitted 15.04.2024

Revised 18.07.2024

Published 01.11.2024

Лекарственное поражение печени (ЛПП) является основной причиной заболеваемости и смертности, а также основной причиной изъятия антибиотиков с рынка и снятия с производства [6]. Антимикробные препараты возглавляют список этиологических факторов ЛПП, несмотря на то что серьёзная гепатотоксичность, вызванная антибиотиками, невелика по сравнению с ежегодным их использованием [1].

Что касается цефалоспоринов, то в литературе описаны редкие случаи гепатобилиарных нарушений [2]. Среди них в основном холестаз на фоне приёма цефтриаксона, который может вызвать образование камней в желчном пузыре.

Цефалоспорины считаются одной из безопасных групп препаратов. Так ли это? Что изменилось за последние годы? Данный вопрос вызывает особый интерес, т. к. средний интервал между годом запуска препарата и годом, в котором впервые было зарегистрировано нежелательное явление, составляет 4–8 лет [6]. Поэтому могут появиться новые данные, которые способны изменить наше отношение к безопасности данной группы.

В исследовании в VigiBase [7] было проанализировано 1343 сообщения о безопасности и 1585 случаев побочных реакций на цефалоспорины второго поколения. Нарушение функции печени было наиболее частой нежелательной лекарственной реакцией (НЛР), за ним следовали желтуха и гепатит. Для 49% НЛР, зарегистрированных у пожилых людей, и 51% у взрослого населения, исход был благоприятным, летальный исход был отмечен у 2% взрослых и 10% пожилых людей.

Выявлена общая тенденция увеличения спонтанных сообщений НЛР гепатобилиарной системы при применении цефалоспоринов второго поколения (рис.) в период с 1980 по 2018 гг. Она не постоянная, с несколькими пиками, самый высокий из которых пришёлся на 2014 г.

Более высокие значения пропорционального коэффициента отчётности были зарегистрированы у пожилых людей при цефотетан-ассоциированной желтухе, цефуроксим-ассоциированном остром гепатите и холестатическом гепатите, а также при цефотиам- и цефметазол-ассоциированном заболевании печени.

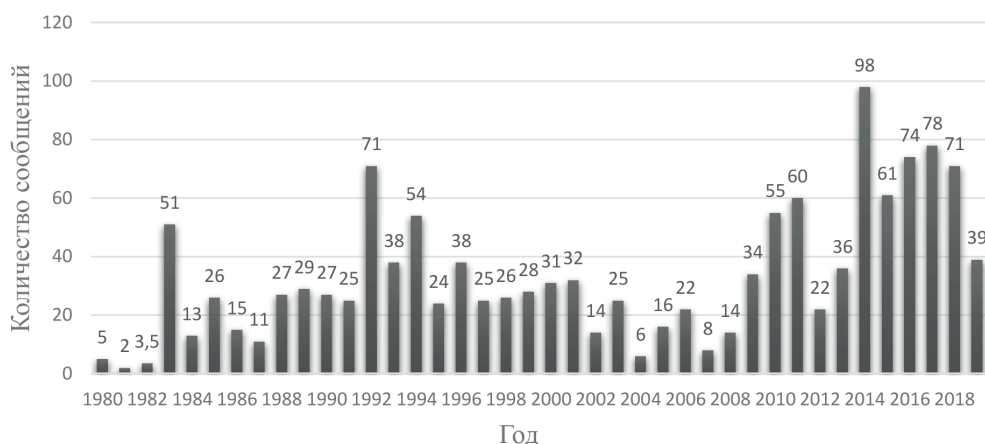


Рис. Количество спонтанных сообщений НЛР гепатобилиарной системы при применении цефалоспоринов второго поколения [7].

Fig. Number of spontaneous reports of adverse drug reactions in the hepatobiliary system associated with the use of second generation cephalosporins [7].

В работе [5] в анализ ЛПП включили 471 пациента, получавшего цефтриаксон. Высокую дозу антибиотика назначали в 7,9% случаев, тогда как остальные 92,1% получили обычную дозу. У 16,2% пациентов, получавших высокие дозы цефтриаксона, наблюдалось повреждение печени. Настоящее исследование показало, что высокие дозы цефтриаксона были связаны со значительно более высокой частотой повреждения печени по сравнению с режимом нормальной дозы.

В ретроспективном когортном исследовании, включившем 634 пациента, анализировалась связь применения цефтриаксона с частотой ЛПП у всех пациентов, поступивших с января по декабрь 2019 г. в больницу общего профиля Хазм Мебайрик (Доха, Катар) по поводу распространённых заболеваний, которые требовали терапии данным антибиотиком по клиническим показаниям [4]. Повреждения печени у пациентов, получавших цефтриаксон, наблюдались в 19,71%, что значительно выше, чем описано в литературе (2,9–13,9%). При этом высокие дозы использованы были только у 2,2% пациентов. Возможно, различия данных с описанными в литературе связаны с использованием цефтриаксона вместе с другими лекарствами, которые метаболизируются в печени.

Проспективное многоцентровое исследование DILIN [5], включавшее 1212 пациентов, выявило 19 случаев повреждения печени через 1–3 недели после однократной инфузии цефазолина, вводимого профилак-

тически во время операции. Отклонения лабораторных анализов отражали холестатическое или смешанное холестатическое/гепатоцеллюлярное повреждение [4], возможная причина которого — иммуноаллергическая реакция на структурный компонент 4-кольцевой молекулы β -лактама.

Выявлены НЛР на другие цефалоспорины (цефалексин, цефадроксил, цефуроксим, цефаклор, цефтриаксон, цефдинир, цефотаксим, цефепим). Они были связаны с более тяжёлым течением повреждений, включая 2 случая смерти от печёночной недостаточности. Большинству (64%) пациентов потребовалась госпитализация, а уровень смертности составил 14%.

В исследованиях описывают холестатический [3, 5, 7], гепатоцеллюлярный [8] и смешанный [3, 5, 7] тип ЛПП при применении цефалоспоринов.

Заключение

Лекарственные поражения печени на фоне применения цефалоспоринов встречаются чаще, чем предполагалось ранее. Нежелательные лекарственные реакции могут быть как немедленные, проявляющиеся в период использования препаратов, так и отдалённые, возникающие через 1–3 недели после отмены. Тип повреждения печени зарегистрирован не только холестатический, но гепатоцеллюлярный и смешанный. Это требует более тщательного врачебного наблюдения за признаками поражения печени во время и после применения цефалоспоринов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ихамбаева А.Н., Макалкина Л.Г., Алдиярова Н.Т., Суров В.К. Безопасность применения антибактериальных средств в педиатрии. *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2019;4(57):48–65. [Ikhambaeva A.N., Makalkina L.G., Aldiyarova N.T., Surov V.K. Bezopasnost' primeneniya antibakterial'nykh sredstv v pediatrii [Safety of antibacterial agents in pediatrics]. *Neyrokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana* [Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan]. 2019;4(57):48–65. (In Russian)].
2. Переверзев А.П., Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Холестатический вариант лекарственно-индуцированного поражения печени. *Качественная клиническая практика*. 2020;3:61–74. [Pereverzev A.P., Ostroumova O.D., Kochetkov A.I. Kholestaticheskiy variant lekarstvenno-indutsirovannogo porazheniya pecheni [Drug-induced liver damage with cholestasis]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* [Good Clinical Practice]. 2020;3:61–74. (In Russian)]. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-61-74

3. Alqahtani S.A., Kleiner D.E., Ghabril M., Gu J., Hoofnagle J.H., Rockey D.C.; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) Study Investigators. Identification and characterization of cefazolin-induced liver injury. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;13(7):1328–1336.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.11.036
4. Barman M., Al Hariri B., Rahman Mustafa A., Ambra N., Amjed I., Eid Nazzal Alharafsheh A., Illahi M.N., Hamuda S., Gaafar M., Sharif M. Ceftriaxone-induced hepatotoxicity in patients with common medical infections in Qatar: A retrospective study. *Qatar Med. J.* 2022;2022(3):27. DOI: 10.5339/qmj.2022.27
5. Nakaharai K., Sakamoto Y., Yaita K., Yoshimura Y., Igarashi S., Tachikawa N. Drug-induced liver injury associated with high-dose ceftriaxone: A retrospective cohort study adjusted for the propensity score. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2016;72(8):1003–1011. DOI: 10.1007/s00228-016-2064-7
6. Onakpoya I.J., Heneghan C.J., Aronson J.K. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: A systematic review of the world literature. *BMC Med.* 2016;14:10. DOI: 10.1186/s12916-016-0553-2
7. Sipos M., Farcas A., Leucuta D.C., Bucsa C., Huruba M., Mogosan C. Second-generation cephalosporins-associated drug-induced liver disease: A study in VigiBase with a focus on the elderly. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(5):441. DOI: 10.3390/ph14050441
8. Shah T., Joslyn J.A., Lai J. Ceftazidime induced liver injury. *BMJ Case Rep.* 2021;14(12):e246571. DOI: 10.1136/bcr-2021-246571

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Замлелая Ирина Викторовна*, к.м.н., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: zamlelaya_irina@rambler.ru

Irina V. Zamlelaya*, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: zamlelaya_irina@rambler.ru

Сафроненко Андрей Владимирович, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: andrejsaf@mail.ru

Andrey V. Safronenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: andrejsaf@mail.ru

Сухорукова Наталия Владимировна, к.м.н., доц., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: natasuh77@mail.ru

Natalya V. Sukhorukova, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: natasuh77@mail.ru

Каплиев Андрей Викторович, к.м.н., доц., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: kapandr81@yandex.ru

Andrey V. Kapliev, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: kapandr81@yandex.ru

Криштопа Анна Викторовна, к.м.н., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: miss.annakrishtopa11@yandex

Anna V. Krishtopa, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: miss.annakrishtopa11@yandex

Хрхрян София Саркисовна, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: Bsofia158@gmail.com

Sofia S. Khorkhrian, Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: Bsofia158@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author