

Н. М. Шуба
Т. Д. Воронова

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ НПВП: СУЩЕСТВУЕТ ЛИ РЕАЛЬНАЯ УГРОЗА?

Ключевые слова:

гепатотоксичность, НПВП, гастроинтестинальные осложнения.

Резюме. В обзоре представлены возможные причины развития и типы лекарственных поражений печени, а также систематизированы данные по частоте возникновения данных побочных эффектов при применении различных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Подчеркивается, что возможное поражение гепатобилиарной системы при приеме НПВП является классовым эффектом данной группы препаратов, развиваются крайне редко и значительно реже гастроинтестинальных осложнений (до 20%) и желудочно-кишечных кровотечений (до 5%) в частности. Выявление факторов риска развития лекарственных поражений печени у пациента позволяет минимизировать риск развития побочных эффектов со стороны печени.

Лекарственные поражения печени (ЛПП) составляют около 10% всех побочных реакций макроорганизма, связанных с применением лекарственных препаратов и развиваются с частотой 0,3 случая на 100 000 назначений (или 3:1 млн). ЛПП в США являются причиной 2,5–3% всех случаев остро развившейся желтухи. В Европе этот показатель несколько выше и составляет 3–4%.

Острые ЛПП способны вызывать примерно 1000 препаратов, >200 из которых потенциально гепатотоксичны (Biour M, Jaillon P, 1999; Barbare J.C. et al., 2001). ЛПП описаны при лечении препаратами практически из всех фармакологических классов. К числу наиболее широко применяемых гепатотоксичных средств относятся: амиодарон, лабеталол, метилдопа, статины, антикоагулянты группы производных кумарина, анаболические стероиды, андрогены, эстрогены, карбамазепин, изониазид, эритромицин, рифампицин, сульфаниламиды, флуконазол, кетоконазол, антиретровирусные и противоопухолевые препараты, метамизол, метотрексат, соли золота и др.

Госпитализации, связанные с ЛПП, развиваются с частотой 1:600–1:1350 и составляют 2–3% всех госпитализаций, обусловленных осложнениями фармакотерапии (Бабак О. Я., 1999; Шерлок Ш, Дули Дж., 1999; Буверов А.О., 2001; Dossing M, Sonne J., 1993). Серьезные гепатопатические реакции при применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) являются редкой патологией и развиваются с частотой 1 на 10 000 назначений и несопоставимы по частоте с осложнениями со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (Aithal G.P., et al., 1999).

При применении НПВП описаны разнообразные поражения печени, начиная от транзиторного повышения уровня печеночных ферментов и заканчивая фульминантным гепатитом (Manoukian A.V., Carson J.L., 1996). Некоторые препара-

ты этой группы, например беноксапрофен и бромфенак, были отозваны с фармацевтического рынка именно из-за гепатотоксичности. В табл. 1 представлены основные факторы риска развития ЛПП, выявление которых может значительно снизить частоту развития данного осложнения.

Таблица 1

Факторы риска лекарственного поражения печени

- Генетическая предрасположенность
- Диффузные заболевания печени
- Женский пол
- Беременность
- Пожилой возраст
- Хроническое злоупотребление алкоголем
- Взаимодействие одновременно применяемых лекарств
- Доза и длительность применения препарата
- Предшествующая лекарственная терапия

Метаболизм лекарственных препаратов в печени проходит в три фазы (рис. 1).

Реакции **первой фазы** протекают в эндоплазматическом ретикулуме с участием цитохрома Р450 и микросомах печени с участием каталаз.

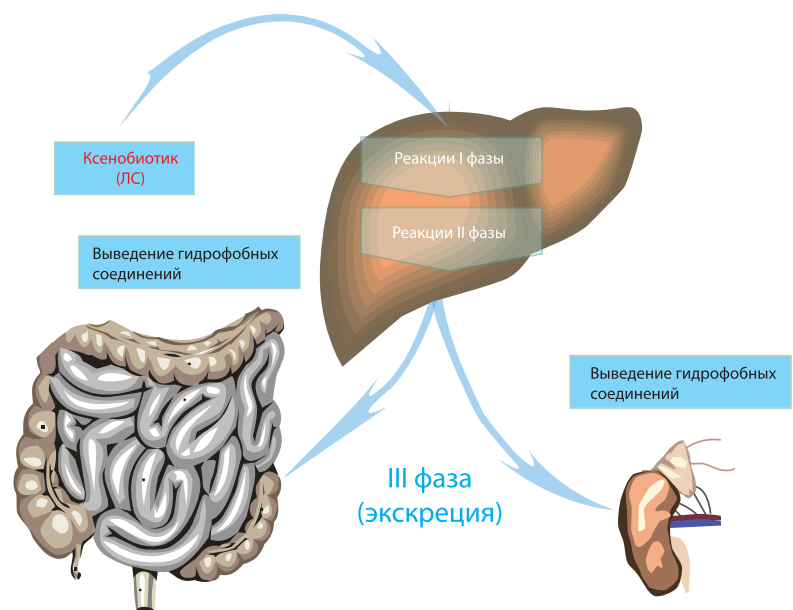


Рис. 1. Фазы метаболизма лекарственных препаратов в печени

Реакции **второй фазы** протекают в цитоплазме и митохондриях с участием специализированных трансфераз путем связывания метаболитов лекарственных препаратов с кислотами (глюкуроновой, ацетиллом, сульфатом, лутатионом и др.).

Третья фаза, собственно, экскреция (выведение) препарата и его метаболитов в зависимости от гидрофильности происходит либо через почки (гидрофильные соединения), либо через систему ЖКТ (гидрофобные соединения).

ЛПП принято подразделять на 3 основные группы:

- гепатоцеллюлярные;
- холестатические;
- смешанные.

Мишенью токсического действия могут быть гепатоциты (некроз), желчные протоки и каналцы (холестаз) или синусоидальные клетки (эндотелий, жиродержащие клетки) (рис. 2).

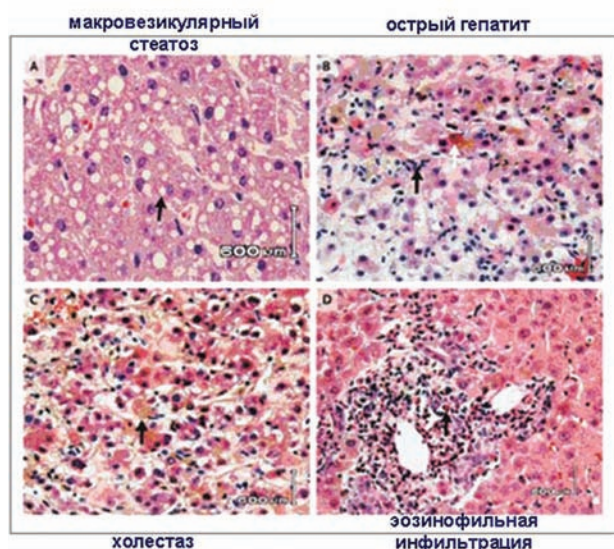


Рис. 2. Гистоморфологические типы ЛПП

Механизм неблагоприятного действия лекарственных средств на печень, как правило, сложен и в большинстве случаев изучен не до конца.

С концептуальной точки зрения, выделяют 2 группы поражений:

- токсические;
- иммуноаллергические и метаболические.

Существуют и другие механизмы гепатотоксического действия лекарственных средств. Например, имеющиеся в настоящее время сведения позволяют предположить, что в развитии гепатотоксического действия НПВП основное место принадлежит трем механизмам (Boelsteri U.A., 2005):

- повреждению митохондрий;
- индукции холестаза;
- образованию реактивных метаболитов.

Однако недавно было выявлено, что угнетение циклооксигеназы (ЦОГ) также обуславливает гепатотоксический эффект НПВП (Reilly T.P., 2001).

Лекарственные препараты могут оказывать как **прямое**, так и **непрямое** повреждающее воздействие на печень (Benichou C., 1990).

Прямое гепатотоксическое действие.

Для прямого гепатотоксического действия характерны следующие особенности:

- зависимость повреждения от дозы;
- гепатотоксический эффект проявляется сразу после введения препарата или имеет известный латентный период;
- возможно воспроизвести токсический эффект в эксперименте на животных.

Примером препарата с прямым гепатотоксическим действием является *ацетаминофен (парацетамол)*. В США >50% случаев острой печеночной недостаточности обусловлены приемом ацетаминофена. В Великобритании >70% случаев острой печеночной недостаточности вызваны передозировкой ацетаминофена, которая развивается с частотой 200 на 100 тыс. населения. Общая летальность при этом составляет 33% и только 23% пациентов выживают после трансплантации печени.

Потребление ацетаминофена (парацетамола) в высоких дозах взрослыми в разовой дозе 10–15 г или в суточной дозе >4 г в течение нескольких дней приводит к истощению запасов глутатиона и накоплению токсичного метаболита — N-ацетил-p-бензохинонимина — NAPQI (Huang Y.S. et al., 2003). Токсичность парацетамола также повышается на фоне хронического злоупотребления алкоголем, приводящего, с одной стороны, к индукции цитохрома P450 и усиленному образованию токсичных продуктов метаболизма, а с другой — к истощению запасов глутатиона. Усиление гепатотоксичности парацетамола в связи с повышенным образованием NAPQI наблюдается:

- при недостаточном питании (Brown B.L. et al., 1995);
- при дефиците белка в диете (Zhang W. et al., 1999);
- ожирении (O’Shea D., et al., 1994);
- плохо контролируемом сахарном диабете (Song B.J. et al., 1990).

Кроме того, риск развития гепатотоксичности парацетамола повышается при одновременном применении с лекарственными препаратами, способными влиять на его выведение из организма и/или активность CYP2E1 (American Academy of Pediatrics, 2001).

Клинически поражение печени, вызванное препаратом, обычно проявляется развитием острого гепатоцеллюлярного некроза, то есть через 2–5 дней после приема парацетамола. Летальные исходы чаще отмечают при превышении разовой дозы в 25 г. Значительно меньшие дозы могут оказаться фатальными для лиц, злоупотребляющих алкоголем. Лицам с семейным анамнезом гепатотоксических реакций парацетамол следует назначать с крайней осторожностью (American Academy of Pediatrics., 2001).

Таким образом, влияние препаратов с прямым действием на печень является, в общем, прогнозируемым. Развитие гепатопатии при приеме препаратов с прямым гепатотоксическим эффектом объясняется прямым повреждением клеточных структур, денатурацией белка, активацией системы перекисного окисления липидов.

Непрямое гепатотоксическое действие относится к реакциям индивидуальной непереносимости и характерно для большинства препаратов группы НПВП.

Механизм развития непрямого гепатотоксического действия — иммунологический, метаболический или смешанный. Для непрямого гепатотоксического действия характерно:

- отсутствие зависимости риска повреждения от дозы препарата;
- наличие латентного периода;
- невозможность воспроизведения гепатотоксического эффекта в лабораторных условиях на животных.

Латентный период между введением препарата и развитием гепатопатии имеет разную непрогнозируемую продолжительность и обычно составляет от нескольких недель до нескольких месяцев. Таким образом, влияние препаратов с непрямым действием на печень нельзя заранее прогнозировать. Развитие гепатопатии при этом связано с образованием токсичных метаболитов в реакциях I и II фазы или реакцией гиперчувствительности к препарату (Liu Z.X, Kaplowitz N., 2002).

Гепатотоксичность НПВП изучали во многих многоцентровых рандомизированных исследованиях. Так, в исследовании G. Traversa и соавторов (2003), включавшем 400 тыс. пациентов, принимавших НПВП (почти 2 млн назначений), было выявлено, что относительный риск развития нарушений со стороны гепатобилиарной системы для НПВП составляет 1,4 (95% доверительный интервал от 1,0 до 2,1). Среди препаратов с наибольшим риском развития побочных эффектов со стороны печени были выделены *кеторолак* (относительный риск — 3,7), *цинноксикам* (3,6) и *флурбипрофен* (5,4) (табл. 2).

Таблица 2

Случаи госпитализации с диагнозом гепатопатия и печеночная недостаточности и оценка риска среди применяемых НПВП

Препарат	Все гепатопатии			
	Назначения (пациенто-года)	Количество событий	Частота на 100 пациенто-лет	Частота, %
Нимесулид	48,294	17	35,2	1,9
Диклофенак	35,760	14	39,2	2,1
Пироксикам	22,051	5	22,7	1,2
Кетопрофен	19,848	5	25,2	1,4
Кеторолак	5,992	4	66,8	3,7
Ибупрофен	4,482	2	44,6	2,4
Напроксен	7,833	2	25,5	1,4
Целекоксиб	6,619	1	15,1	0,8
Мелоксикам	4,232	1	23,6	1,3
Цинноксикам	1,541	1	64,9	3,6
Флурбипрофен	1,022	1	97,8	5,4

В обзоре отчетов FDA и ВОЗ о побочных эффектах со стороны печени при применении НПВП, который был представлен в обзоре Sanchez-Matienzo D. et al. (2006) в июльском номере журнала «Clinical Therapy», препаратами, по которым было получено меньше всего сообщений о развитии патологии печени были мелоксикам, индометацин, напроксен, пироксикам (рис. 3). Однако данная форма отчетности ВОЗ и FDA, отраженная в обзоре, никак не учитывает количество назначений НПВП. Таким образом, эта информация позволяет получить лишь представление о доле

сообщений по поводу развития гепатопатий в структуре общей отчетности ВОЗ и FDA, но никак не о частоте развития гепатопатий в популяции при применении НПВП.



Рис. 3. Доля НПВП в отчетах ВОЗ и FDA по развитию побочных эффектов со стороны печени

В другом обзоре, проведенном A. Rostom и соавторами (2005), охватившем 67 статей и 65 исследований различного уровня доказательности из базы данных FDA, опубликованном в журнале «Clinical Gastroenterology and Hepatology», показано, что повышение показателей аминотрансфераз более чем в 3 раза от исходных отмечали при применении диклофенака и рофекоксиба в сравнении с плацебо и другими НПВП (напроксен, ибупрофен, целекоксиб, вальдекоксиб и мелоксикам) в лечении пациентов с остеоартритом или ревматоидным артритом. Авторы обзора делают следующие выводы:

- применение диклофенака (3,55%) и рофекоксиба (1,8%) ассоциировано с более высоким риском повышения уровня аминотрансфераз по сравнению с плацебо (0,29%) и другими НПВП (для всех в среднем частота этой побочной реакции составила <0,43%);
- серьезная патология печени, ассоциированная с применением НПВП, развивалась очень редко и была сравнима с плацебо для всех препаратов (не превышала 0,04–0,06%);
- из 37 671 случая госпитализации пациентов, включенных в исследования, только 1 летальный случай был связан с гепатотоксическим действием НПВП (напроксен).

Когортное исследование с участием 397 537 пациентов, выполненное G. Traversa и соавторами (2003), включившее 2 млн назначений НПВП, из которых ни-

месулид применяли в 551 000 случаях, а 129 334 пациентов получали нимесулид + другой НПВП, показало, что гепатопатии — достаточно редкое осложнение НПВ-терапии и риск развития гепатопатии на фоне применения НПВП, в том числе нимесулида, низкий и составляет 1,4 и 1,3% соответственно.

Важно отметить, что в клинических исследованиях продолжительностью 15 и 30 дней нимесулид вызывал менее чем двукратное повышение активности печеночных ферментов у 0,4% пациентов (Rainsford K.D., 1999). При увеличении продолжительности лечения до 6–12 мес повышенную активность ферментов регистрировали у 1,5% больных. Подобные легкие нарушения функции печени описаны при применении практически всех НПВП (Dossing M, Sonne J., 1993).

В период между 1985 и 2001 г. основной производитель препарата компания «Helsinn Healthcare» получила сообщения о 195 побочных реакциях со стороны печени, из которых 123 были оценены как серьезные и 72 — несерьезные (Boelsteri U.A., 2002). По подсчетам, за этот период нимесулид получили 304 млн пациентов, то есть частота поражений печени при его применении составила 0,1 на 100 000, то есть 1 случай на 1 млн пациентов. Таким образом, даже если эта частота на самом деле несколько выше, она все равно остается низкой и сопоставимой с таковой для большинства НПВП.

ВОЗ опубликовала в своем фармакологическом письме № 3 за 2007 г. статистику отчетов о развитии побочных эффектов со стороны печени при назначении нимесулидсодержащих препаратов, поступивших на тот момент (WHO, 2007). В письме указывается, что в базе данных ВОЗ имеется всего 320 сообщений о нарушениях со стороны гепато-билиарной системы у пациентов, применявших нимесулидсодержащие препараты. При этом только в 18 случаях верифицирована связь развившихся нарушений с приемом препарата. Если сопоставить эти данные с общим количеством назначенных препаратов нимесулида, то процент верифицированных побочных эффектов со стороны печени получается ничтожно мал.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью изучения побочных эффектов нимесулидсодержащих препаратов на гепатобилиарную систему нами проведено исследование с участием 50 больных (35 женщин, 15 мужчин, в возрасте от 21 года до 59 лет, с диагнозом ОА и подагрическая артропатия). В исследование включали пациентов, не употребляющих алкоголь во время приема препарата и спустя 2 нед после окончания лечения, а также, у которых в анамнезе отсутствовало указание на перенесенный вирусный гепатит, с исходно нормальными показателями АлАТ, АсАТ, тимоловой пробы и билирубина. В данном исследовании пациенты принимали нимесулид в гранулированной форме 100 мг 2 раза в сутки в течение до 15 дней с лабораторным контролем активности АсАТ и АлАТ, тимоловой пробы и билирубина. Контроль биохимических показателей (табл. 3) проводили до начала, после окончания

курса терапии нимесулидом (через 2 нед лечения), и через 4 нед (спустя 2 нед после окончания курса лечения нимесулидом).

Таблица 3

Динамика биохимических показателей в процессе терапии нимесулидом

Показатель	Женщины (n=50)			Мужчины (n=15)		
	исходно	через 14 дней терапии	через 14 дней после окончания терапии	исходно	через 14 дней терапии	через 14 дней после окончания терапии
АлАТ, ЕД	31,2±3,1	32,5±5,2	30,2±2,3	32,4±3,4	34,6±5,2	32,3±3,3
АсАТ, ЕД	15,7±2,3	17,3±3,1	16,8±2,3	17,7±3,1	19,1±4,1	17,7±3,2
Билирубин не-прямой, мкмоль/л	11,3±3,7	12,1±3,9	11,7±4,1	12,4±3,3	14,5±3,2	13,1±3,5
Тимоловая проба, ед	0,3±0,06	0,4±0,06	0,3±0,007	0,4±0,06	0,5±0,06	0,4±0,007

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как видно из представленных данных, при правильном отборе пациентов (в соответствии с инструкцией по показаниям и противопоказаниям к применению нимесулида) лабораторные тесты, указывающие на функцию гепатоцитов, в процессе лечения и после его окончания (через 2 нед) не отличались от нормы. Это может свидетельствовать о том, что применение препарата с соблюдением рекомендуемой схемы не приводит к изменениям со стороны гепатобилиарной системы.

Следует также отметить, что среди многих неЦОГ-зависимых эффектов нимесулида важным для пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата является способность его в высокой степени (в сравнении с другими НПВП) блокировать активность коллагеназы — основного фермента, участвующего в деструкции хряща (рис. 4). Тем самым, еще на начальной стадии патологии суставов на ранних этапах лечения до назначения структурно-модифицирующей терапии наряду с адекватной противовоспалительной терапией, можно проводить профилактику дальнейшей деструкции хряща с применением нимесулида.

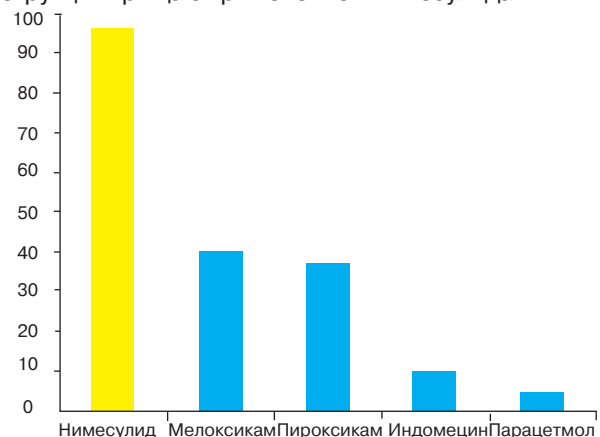


Рис. 4. Антиколлагеназная активность нимесулида в сравнении с другими НПВП (Barracchini A. et al., 1998)

Из других преимуществ нимесулида следует указать (Rainsford K., Varrass G., 2004):

- дополнительное воздействие на 5-липоокси-геназу (ЛОГ);
- доказанную высокую противовоспалительную активность, сопоставимую с золотым стандартом противовоспалительной терапии — диклофенаком;
- дополнительное ингибирование провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ) -1, ИЛ-6 и фактора некроза опухолей (ФНО)-α;
- ингибирование процессов апоптоза в хондроцитах и клетках другой соединительной ткани при остеоартрозе;
- лучший профиль гастроинтестинальной безопасности;
- отсутствие влияния на коагуляционный гемостаз.

В последнее время возникла некоторая осторожность в отношении назначения нимесулидсодержащих препаратов из-за сообщений о возможном развитии побочные реакции со стороны печени, вызываемых нимесулидом, применение которого в 2002 г. было приостановлено в Финляндии и Испании, а 2007 г. — в Ирландии.

ЕМЕА (European Medicines Agency) — главный медицинский регуляторный орган по вопросам лицензирования и распространения лекарственных препаратов в странах Европейского Союза — дважды пересматривал профиль безопасности нимесулидсодержащих препаратов: в мае 2004 г. (после сообщений о 66 случаях развития гепатопатических реакций на фоне применения нимесулида Финским медицинским департаментом за период с января 1998 по март 2002 г.) и в сентябре 2007 г. (после получения сообщений о развитии 53 случаев гепатопатических реакций на фоне применения нимесулида Ирландским медицинским департаментом за период с 1995 по май 2007 г.). **ЕМЕА провела анализ данной ситуации и на очередных заседаниях комиссии 27 сентября 2007 г. и 06 июля 2008 г. вынесла следующее решение:**

- существует риск развития побочных эффектов со стороны печени у пациентов, принимающих нимесулид, но с момента последнего пересмотра данных по применению нимесулида (2004 г.) профиль безопасности препарата не изменился;
- прекращение применения препаратов нимесулида, возможно, уменьшит количество пациентов с побочными эффектами со стороны печени, но это также приведет к увеличению количества пациентов с осложнениями со стороны ЖКТ при использовании альтернативных НПВП;
- поскольку чаще всего побочные эффекты со стороны отмечали через 2 нед применения нимесулида, максимальную длительность его применения следует ограничить 15 днями, а максимальную суточную дозу — 200 мг;
- польза от приема препаратов нимесулида в лекарственных формах для системного применения превышает возможные риски, но его следует применять с осторожностью и определенными ограничениями, чтобы снизить возможный риск развития побочных эффектов;

• при принятии решения о назначении нимесулида врач должен оценить общие риски для каждого пациента.

С целью дополнительного улучшения профиля безопасности препарата ЕМЕА также рекомендовало внести в инструкцию по применению дополнительные противопоказания:

- *сочетанное применение с потенциально гепатотоксичными препаратами;*
- *употребление алкоголя;*
- *применение у пациентов с гриппоподобными симптомами и лихорадкой, поскольку данные симптомы могут являться первыми клиническими маркерами развития побочных эффектов со стороны печени при приеме нимесулидсодержащих препаратов.*

В Украине Министерство здравоохранения, основываясь на решениях ЕМЕА, приказом № 596 от 27.09.2007 г. инициировало процедуру внесения всех необходимых изменений и дополнений в инструкции к нимесулидсодержащим препаратам. Однако, в связи с применением в Украине препарата у детей в возрасте до 12 лет, что было связано с наличием данного показания в инструкциях некоторых производителей нимесулида, а также с целью контроля внесения всех необходимых изменений в инструкции согласно последним рекомендациям ЕМЕА, приказом МЗ Украины от 2 июня 2008 г. № 291 было приостановлено действие регистрационных свидетельств на нимесулидсодержащие препараты и уже с 16.07.2008 г. вступил в силу новый приказ (№ 376), разрешающий применение препаратов нимесулида с обновленными инструкциями. Ниже представлен перечень препаратов, использование которых разрешено МЗ Украины согласно вышеуказанному приказу (табл. 4):

Таблиця 4

Перелік препаратів, застосування яких дозволено МОЗ України

№ за/п	Назва лікарського засобу	Форма випуску	Виробник, країна	Країна
1	НІМІД®	гранули, 100 мг/2 г по 2 г у саше № 1, № 30	Ліва Хелтхкер Лтд.	Індія
2	НІМЕСИЛ®	гранулят для приготування суспензії по 2 г (100 мг) у пакетиках № 9, № 15, № 300), (гранулят для приготування суспензії по 2 г (100 мг))	Лабора́торі Гудотті С.п.А. (МЕНАРІНІ ГРУП)	Італія
3	НІМЕГЕЗИК СУСПЕНЗІЯ	суспензія для перорального застосування, 10 мг/мл по 60 мл у флаконах № 1	Алембік Лімітед	Індія
4	НАЙЗ	суспензія для перорального застосування, 50 мг/5 мл по 60 мл у флаконах № 1	Д-р Редді'с Лабора́торіс Лтд.	Індія
5	ПАНСУЛІД RD	таблетки дисперговані по 100 мг № 10, № 100	Русан Фарма Лтд.	Індія
6	НІМЕСУЛІД-ЛХ	таблетки по 0,1 г № 10x1, № 10x3	ЗАТ «Лекхім-Харків»	Україна, м. Харків;
7	НІМЕСУЛІД-ДАРНИЦЯ	таблетки по 0,1 г	ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»	Україна, м. Київ
8	НІМЕГЕЗИК	таблетки по 100 мг № 10, № 100 (10x10)	Алембік Лімітед	Індія
9	НІМЕСУЛІД	таблетки по 100 мг № 10, № 10x10	Юмедіка Лабора́торіс Пвт. Лтд.	Індія

№ за/п	Назва лікарського засобу	Форма випуску	Виробник, країна	Країна
10	НІМІД®	таблетки по 100 мг № 10, № 10x10	КУСУМ ХЕЛТХКЕР	Індія
11	РЕМЕСУЛІД	таблетки по 100 мг № 10, № 10x3 у контурних чарункових упаковках	ВАТ «Фармак»	Україна, м. Київ
12	НІМЕСУЛІД-ФІТОФАРМ	таблетки по 100 мг № 12 у контурних чарункових упаковках; у контейнерах	ВАТ «Фітофарм»	Україна, Донецька обл., м. Артемівськ
13	НАЙЗ	таблетки по 100 мг № 20	Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд.	Індія
14	АПОНІЛ	таблетки по 100 мг № 20 (10x2)	Медокемі Лтд	Кіпр
15	НІМЕСУЛІД-МАКСФАРМА	таблетки, що диспергуються, по 100 мг № 20	Інтас Фармасьютикалз Лтд.	Індія
16	АЛІП	таблетки розчинні № 4, № 200	Юнімакс Лабораторіс	Індія
17	СІГАН	таблетки, вкриті оболонкою, № 4	Дженом Біотек Pvt. Лтд.	Індія

Міжнародні критерії оцінки ЛПП, вироблені на консесусній конференції, пропонують оцінювати (Teoh N.C., Farrell G.C., 2003):

1. Временний інтервал між прийомом препарату та розвитком гепатотоксичної реакції:

- «передположительний» — від 5 до 90 днів;
- «совместимий» — 90 днів.

2. Течение реакції після відміни препарату:

- «очень передположительное» — зниження рівня печеночних ферментів на 50% від надлишкового вище верхньої межі норми в течение 8 днів;
- «передположительное» — зниження рівня печеночних ферментів на 50% в течение 30 днів для гепатоцелюлярного і 180 днів — для холестатического поразення.

3. Виключення альтернативної причини реакції шляхом ретельного обстеження, включаючи біопсію печені.

4. Положительний відповідь на повторне введення препарату (по крайній мірі, підвищення рівня ферментів в 2 рази), коли воно допустимо.

Реакцію расценивають як «связанную с препаратом» в тому випадку, якщо вона відповідає трем першим критеріям або двом з перших трьох і четвертому критерію. Лікарську етіологію завжди слід мати на увазі при застосуванні потенційно гепатотоксичних препаратів, якщо ураження печені виникає в течение 3 міс після початку лікування. Положительний відповідь на повторне введення вважається найбільш надійним методом діагностики ЛПП, однак звертатися до нього не слід, коли в патогенезі реакції має значення гіперчутливість. Біопсія печені в більшості випадків не має діагностичного значення, але дозволяє оцінити прогноз. В деяких випадках в крові хворих виявляються антитіла до певних ізоферментів цитохрому Р450, однак, їх визначення проводять тільки в спеціалізованих лабораторіях.

Основною мірою профілактики ЛПП вважається ретельний моніторинг (Ryan M., Desmond P., 2001). Він рекомендується при застосуванні всіх

потенційно гепатотоксичних засобів. Рівень ферментів печені зазвичай визначають щомісячно. В тому випадку, коли рівень АЛТ перевищує верхню межу норми в ≥ 3 рази, препарат слід відміняти. Показаннями до негайної відміни препарату вважаються поява у хворого лихоманки, висипу або свербіжності. В деяких випадках попередити ЛПП можна шляхом корекції доз. Наприклад, у осіб з хронічним вживанням алкоголю, доза парацетамолу не повинна перевищувати 2 г/сут.

Відміна препарату вважається і основним терапевтичним заходом, оскільки в багатьох випадках ЛПП самовідступає після припинення лікування.

В якості засобів лікування і профілактики ЛПП можуть бути використані гепатопротекторні засоби, наприклад комплекс аргініну і бетаїну, а також есенціальні фосфоліпіди, препарати альфа-ліпоевої кислоти.

ВИВОДИ:

- Гепатопатії при призначенні НПВП вважаються класовим побічним ефектом (характерні як для селективних, так і для неселективних інгібіторів ЦОГ).

- Всі випадки НПВП-гепатопатій (за виключенням парацетамолу) вважаються проявом імунних і метаболічних реакцій, можуть розвинути лише у окремих осіб, не залежать від дози.

- Незважаючи на достаточну кількість повідомлень про подібні реакції точна їх частота невідома.

- Виділення можливих факторів ризику дозволяє попередити розвиток НПВП-гепатопатій.

- Всім пацієнтам, що отримують НПВП, цілесловесно контролювати функціональні показники печені з частотою 1 раз в 2 нед.

- Цілесловесність призначення спеціального лікування (в тому числі гепатопротекторів) при бессимптомному підвищенні трансаминаз на сьогодні невідома.

ЛИТЕРАТУРА

Бабак О.Я. (1999) Хронічні гепатити. 175–187.
 Буевров А.О. (2001) Лікарські ураження печені. РМЖ, 9: 13–14.
 Шерлок Ш., Дули Дж. (1999) Заболевания печені і жєлчных путей (пер. с англ.). Москва, с. 386–423.
 Aithal G.P., Rawlins M.D., Day Ch-P. (1999) Accuracy of hepatic adverse drug reaction reporting in one English health region. BMJ, 319: 1541.
 American Academy of Pediatrics. (2001) Acetaminophen Toxicity in Children Pediatrics., 108: 1020–1024.
 Barbare J.C., Imbert A., Benkirane A. (2001) Hepatotoxicity of medications. Presse Med., 30: 673–676.
 Barracchini A. et al. (1998) Can non-steroidal anti-inflammatory drugs act as metalloprotease modulators? An *in vitro* study of inhibition of collagenase activity. J. Pharm. Pharmacol., 50: 1417–1423.
 Benichou C. (1990) Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. J. Hepatol., 11: 272–276.
 Biour M., Jaillon P. (1999) Drug-induced hepatic diseases. Pathol. Biol. (Paris), 47: 928–937.
 Boelsteri U.A. (2002) Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity. Focus on nimesulide. Drug Saf., 25: 633–648.

Brown B.L., Allis J.W., Simmons J.E., House D.E. (1995) Fasting for less than 24 h induces cytochrome P450 2E1 and 2B_{1/2} activities in rats. *Toxicol Lett.*, 81: 39–44.

Dossing M, Sonne J. (1993) Drug-induced hepatic disorders. Incidence, management and avoidance. *Drug Saf.*, 9: 441–449.

Huang Y.S., Chern H.D., Su W.J. et al. (2003) Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology* 37: 924–930.

Liu Z.X., Kaplowitz N. (2002) Immune-mediated drug-induced liver disease. *Clin. Liver. Dis.*, 6: 467–486.

Manoukian A.V., Carson J.L. (1996) Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatic disorders. Incidence and prevention. *Drug Saf.*, 15: 64–71.

O'Shea D., Davis S.N., Kim R.B., Wilkinson G.R. (1994) Effect of fasting and obesity in humans on the 6-hydroxylation of chlorzoxazone: a putative probe of CYP2E1 activity. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 56: 359–367.

Rainsford K.D. (1999) Profile and mechanisms of gastrointestinal and other side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Am. J. Med.*, 107(6A): 27S–35S.

Reilly T.P., Brady J.N., Marchik M.R. et al. (2001) A protective role for cyclooxygenase-2 in drug-induced liver injury in mice. *Chem. Res. Toxicol.*, 14: 1620–1628.

Rostom A., Goldkind L., Laine L. (2005) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3: 489–498.

Ryan M., Desmond P. (2001) Liver toxicity. Could this be a drug reaction? *Aust Fam Physician.*, 30: 427–431.

Song B.J., Veech R.L., Saenger P. (1990) Cytochrome P450IIE1 is elevated in lymphocytes from poorly controlled insulin-dependent diabetics. *J Clin Endocrinol Metab.*, 71: 1036–1040.

Teoh N.C., Farrell G.C. (2003) Hepatotoxicity associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin. Liver. Dis.*, 7: 401–413.

Traversa G., Bianchi C., Da Cas R., Abraha I., Menniti-Ippolito F., Venegoni M. (2003) Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*, 327: 18–22.

WHO Pharmaceuticals Newsletter, N 3, 2007.

Zhang W., Parentau H., Greenly R.L. et al. (1999) Effect of protein-calorie malnutrition on cytochromes P450 and glutathione S-transferase. *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet.*, 24: 141–147.

ГЕПАТОТОКСИЧНІСТЬ НПЗП: ЧИ ІСНУЄ РЕАЛЬНА ЗАГРОЗА?

Н.М. Шуба, Т.Д. Воронова

Резюме. В огляді представлені можливі причини розвитку та типи лікарських уражень печінки, а також систематизовані дані щодо часто-

ти розвитку цих побічних ефектів при прийомі різних нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Підкреслюється, що можливе ураження гепатобіліарної системи при прийомі НПЗП є класовим ефектом цієї групи препаратів, розвиваються вкрай рідко і значно рідше за гастроінтестинальні ускладнення (до 20%) та шлунково-кишкові кровотечі (до 5%) зокрема. Виявлення факторів ризику розвитку лікарських уражень печінки у пацієнта дозволяє мінімізувати ризик розвитку побічних ефектів з боку печінки.

Ключові слова: гепатотоксичність, НПЗП, гастроінтестинальні ускладнення.

HEPATOTOXICITY OF NSAIDS: IS THERE A REAL DANGER?

N.M. Shuba, T.D. Voronova

Summary. In the review, the possible reasons of development and types of the medicinal liver disorders are presented, and the data on frequency of development of the give side effects is systematized at reception of various nosteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). It is underlined that possible defeat of the hepatobiliary systems at NSAID's reception is the class effect of the given group of preparations, meet extremely seldom and much less often than gastro-intestinal complications (up to 20%) and gastro-intestinal bleedings (up to 5%) in particular. Revealing of risk factors of the medicinal liver disorders development at the patient allows to minimize the risk of the side effects development with liver injuring.

Key words: hepatotoxicity, NSAIDs, gastro-intestinal complications.

Адреса для листування:

Шуба Неля Михайлівна
04112, Київ, ул. Дорогожицька, 9
Национальная медицинская академия
послядипломного образования
им. П.Л. Шупика МЗ України

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Начинаются испытания вакцины против ревматоидного артрита

По материалам

Guardian Unlimited www.telegraph.co.uk

В ближайшие 5 лет благодаря ученым из Великобритании может появиться вакцина на основе собственных клеток пациента для лечения ревматоидного артрита. Команда исследователей из Университета Ньюкасла (Newcastle University), как сообщают СМИ Соединенного Королевства, планирует начать пилотное исследование вакцины с участием 8 больных ревматоидным артритом.

Подобные технологии уже проходят клинические испытания у пациентов с онкологическими заболеваниями, но при ревматоидном артрите их испытают впервые. Джон Исаакс (John Isaacs), профессор кли-

нической ревматологии университета, ведущий исследователь, отметил, что работа еще только начата, но экспериментальная стадия была весьма впечатляющей. По его словам, ученые рассчитывают, что вакцина сможет специфически подавлять патологический аутоиммунный ответ.

Профессор Алан Сильман (Alan Silman), медицинский директор благотворительного фонда «Arthritis Research Campaign», финансирующего исследовательский проект (объем выделяемых средств — 216 фунтов стерлингов на 18 мес), отметил, что стоимость одной дозы вакцины будет достигать 25 тыс. фунтов. Но поскольку с ее появлением связывают возможность остановить развитие заболевания, даже такая стоимость представляется не слишком высокой, отмечает «The Daily Telegraph».