

УДК: 615.065

ГЕПАТОТОКСИЧНЫ ЛИ НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ?

Ю.В. Муравьев

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Понятие гепатотоксичности включает истинную, свойственную лекарственному средству, токсичность, зависящую от его дозы и воспроизводимую в эксперименте, и идеосинкразию. Первая – результат присущих данному препарату механизмов действия, в то время как вторая – является следствием индивидуальной предрасположенности [1,4, 58].

Гепатотоксическое действие свойственно нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП), поскольку ингибирование синтеза простагландинов (основной механизм их лечебного действия) нарушает функциональное состояние печени [4]. Кроме того, печень играет ведущую роль в биотрансформации НПВП, эффективном механизме удаления их токсичных жирорастворимых компонентов. В печени происходит превращение жирорастворимых метаболитов НПВП в водорастворимые компоненты, не реабсорбирующиеся эпителием почек и желчных путей и поэтому элиминирующиеся с мочой и желчью. Этот процесс осуществляется главным образом цитохром Р-450 зависимыми микросомальными ферментами.

Своевременное распознавание вызываемого НПВП повреждения печени очень важно, поскольку повышение аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансаминаз обратимо при раннем выявлении и отмене лекарственной терапии. Напротив, при продолжении приема НПВП, особенно, если это сопровождается повышением уровня билирубина, нарушение функций печени может прогрессировать. Имеются указания на то, что удлинение протромбинового времени и гипербилирубинемия – плохие прогностические признаки, могущие предшествовать тяжелой патологии печени, вплоть до развития ее фатальных некрозов [32].

Диагностика вызываемых НПВП повреждений печени связана с рядом трудностей:

- Само заболевание, для лечения которого их назначают, может вызвать сходные патологические изменения. Например, повышение печеночных ферментов нередко наблюдается при ревматоидном артрите (РА) [25].

- На легкое гепатотоксическое действие препаратов обычно не обращают внимания, а тяжелые поражения печени связывают с другими факторами.

Следует отметить, что гепатотоксичность НПВП вообще сложно изучать, поскольку отсутствуют характерные клинические симптомы, а оцениваемые биохимические показатели функционального состояния печени неспецифичны и могут отражать цитолитический, холестатический или смешанный характер изменений. Поэтому вызываемые НПВП повреждения могут быть схожими с собственными заболеваниями печени. Кроме того, для большинства больных, получающих НПВП, остается неясным значение контроля рутин-

ных печеночных функциональных тестов, поскольку отсутствуют данные о том, что их нарушение при отсутствии соответствующих клинических симптомов может быть связано с серьезной токсичностью НПВП [55].

Видимо поэтому попытка оценить гепатотоксические свойства первого из НПВП – ацетилсалициловой кислоты была предпринята только почти через 70 лет после введения ее в клиническую практику, но к началу 80-х годов было опубликовано уже около 50 работ, описывающих поражение печени более чем у 300 больных, лечившихся ацетилсалициловой кислотой [40]. Почти в 3% случаев оно было тяжелым, сочеталось с энцефалопатией у 5 больных, с коагулопатией – у 1; у двух пациентов наступил летальный исход. Биопсия печени, проведенная у 29 больных с биохимическими признаками поражения печени, позволила обнаружить в 26 случаях острое гепатоллюлярное повреждение, а в 3 – изменения, напоминающие “хронический активный гепатит” [47]. Считается, что салицилаты, регулярно применяемые в больших дозах (более чем 50 мг/кг/сут), вызывают слабые и обратимые изменения печени, которые диагностируются спустя 4 недели от начала терапии. Было установлено, что из 500 больных артритом, получавших салицилаты, почти у 50% регистрировалось повышение активности аминотрансфераз [40]. Вопреки распространенному мнению о том, что при заболеваниях соединительной ткани повышена чувствительность к гепатотоксическому действию салицилатов, признаки повреждения печени наблюдались и у здоровых людей уже через 12 дней применения ацетилсалициловой кислоты в дозе 3,6 г/сут [24].

Синдром Рейе, характеризующийся ухудшением функции печени, гипогликемией, ацидозом, энцефалопатией [42] и наблюдающийся почти исключительно у детей и молодых людей, связывают с салицилатами. Общим является повышение активности трансаминаз, но желтуха обычно отсутствует или минимально выражена. Морфологически заболевание характеризуется признаками жировой дегенерации печени. В США в 1980 г в инструкции по использованию аспирина были внесены предостережения по применению препарата и проведено широкое оповещение относительно опасности его назначения детям в период вирусных инфекций типа ветрянки, кори, гриппа, поскольку летальность в результате осложнений составила 31,3% и была значительно выше у детей в возрасте до 5 лет. После этого число случаев регистрации синдрома Рейе заметно уменьшилось: в 1980 г – 555 случаев; в 1985-1986 гг – в среднем 100 случаев ежегодно; 1987-1993 гг – 36 ежегодно; с 1994 г по 1997 г не более 2 случаев ежегодно [37]. В первые 48 часов после госпитализации салицилаты обнаруживались в крови у 81,9% детей от числа тех, у кого проводили это исследование. При этом было установлено, что гепатотоксичность ацетилсалициловой кислоты дозозависима и обычно наблюдается у больных с концентрацией препарата в крови выше 25 мг%, т.е. сопоставимой с концентрацией, вызывающей разбавление

Адрес для переписки:

Ю.В. Муравьев

115522, Москва, Каширское шоссе, 34-а

Институт ревматологии РАМН,

тел.: (095) 114-34-29

окислительного фосфорилирования и влияющей на функции митохондрий [57]. Гистологическая картина в биоптатах печени неспецифична, часто обнаруживаются участки некроза, портального и перипортального воспаления. Тяжелые повреждения печени со смертельными исходами нечасты, тем не менее ацетилсалициловую кислоту не рекомендуется назначать при сопутствующих заболеваниях печени в связи с трудностью контроля неблагоприятных побочных действий и склонностью к коагулопатии.

В дальнейшем было установлено, что изменения функциональных проб печени, обусловленные применением НПВП, достаточно широко распространены, но необратимые изменения в печени развиваются редко [39]. Так, почти из 7000 больных, участвовавших в проспективном клиническом испытании различных НПВП, у 193 (2,9%) отмечалось стойкое повышение более чем одного печеноч-

ством не всегда возможно доказать. Поэтому Food and Drug Administration (FDA) в США было принято решение вкладывать во все упаковки с НПВП соответствующие листки с предупреждением о возможном повреждении печени и рекомендацией ежемесячно определять АЛТ и АСТ в течение первого года терапии. Некоторые авторы считают, что целесообразно контролировать уровень энзимов печени в течение первых 4-6 недель лечения НПВП или в случаях замены одного препарата другим [32]. В более поздних исследованиях было показано, что почти у 1% больных, длительно получающих НПВП, наблюдаются тяжелые повреждения печени с повышением уровня трансаминаз более чем в 8 раз, поэтому печеночные энзимы следует обязательно оценивать каждые 4-8 недель [17].

В конце 80-х годов французские ученые опубликовали сообщение о 83 случаях острого гепатита, связанного

с приемом НПВП (диклофенак, индометацин, фенпрофен, ибупрофен, напроксен, пироксикам, пирпрофен, сулиндак). Шесть смертельных случаев были без всяких сомнений связаны с приемом НПВП, поэтому авторы настоятельно рекомендовали контролировать функциональные пробы печени при длительном применении НПВП, особенно в течение первых 6 месяцев [29].

В большом ретроспективном исследовании выявлены 56 больных с гепатитами, вызванными НПВП за 12-ти месячный период лечения [21]. Изменения классифицировались как острый цитолитический (24 случая), острый холестатический (9 случаев) и смешанный (15 случаев) гепатиты. Наблюдалось также асимптомное повышение активности аминотрансфераз (4 случая) и щелочной фосфатазы (4 случая). Многие больные поправились после прекращения терапии НПВП. Однако трое умерли от фульминантного гепатита, вызванного пирпрофеном (два случая) и нифлумовой кислотой (один случай).

Несмотря на то, что гепатотоксичность НПВП невозможно предсказать, регулярный биохимический контроль функциональных печеночных проб позволяет предотвратить ее тяжесть благодаря своевременной отмене препарата. При появлении нежелательных клинических признаков, даже таких неспецифичных, как нарастающая астения, лихорадка, боли в животе или рвота, применение НПВП следует прекратить и провести оценку ферментов печени, особенно, если обнаруженные признаки нехарактерны для основного заболевания. Поскольку имеются сообщения о перекрестной гепатотоксичности разных НПВП одного химического класса [9], следует избегать их назначения, если в анамнезе есть указания на гепатотоксичность даже одного из них. В таких случаях рекомендуется применение НПВП другого химического класса [33].

Спустя три года те же авторы провели второе кооперативное исследование по такому же плану с целью оценки произошедших изменений. На этот раз центры наблюдения собрали 51 случай (30 женщин и 21 мужчину) гепатита, связанного с приемом НПВП, у больных без

Таблица 1

Сравнительная частота гепатитов, вызванных НПВП в разные годы исследования.

Группа	Частота гепатитов	Препараты	
		1985 г	1989 г
1	>1/50 000	Оксифенилбутазон	
2	1/50 000 до 1/100 000	Изоксикам, пирпрофен, сулиндак	Пирпрофен, фенбуфен, фенилбутазон
3	1/100 000 до 1/300 000	Фенбуфен, ибупрофен, индометацин, кетапрофен	Кетопрофен, сулиндак, диклофенак, мефенаминовая ки-та
4	1/300 000 до 1/500 000	Диклофенак, пироксикам	Ибупрофен, этодолак, пироксикам, теноксикам
5	<1/500 000	Флорбипрофен, натриевая соль напроксена, нифлумовая ки-та, тиапрофеновая ки-та	Индометацин, натриевая соль напроксена, нифлумовая ки-та, тиапрофеновая ки-та

ного теста (АЛТ, АСТ, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы и общего билирубина), еще у 102 больных (1,4%) отмечалось постоянное повышение одного из перечисленных показателей. У 78 (3,5%) больных из 2219, получавших ацетилсалициловую кислоту, отмечались изменения со стороны печени; 67 (5,4%) из 1252 страдали ревматоидным артритом (РА) и 11 (1%) из 957 – остеоартрозом (ОА). При этом наблюдалась определенная дозозависимость, поскольку согласно одному протоколу у 32% из 143 больных РА, получавших 4-5 г/сут аспирина в течение 26 недель, выявлены значительные изменения функциональных проб печени, а согласно другому – подобные изменения регистрировались только у 2 из 249 больных РА, получавших аспирин в дозе 2-3 г/сут. В большинстве случаев уровень ферментов превышал верхнюю границу нормы в 2-5 раз, редко более чем в 50 раз. В отечественной литературе описан случай поражения печени, вызванного 4-х дневным применением аспирина в дозе 4 г/сут [5].

Исследования, проведенные в США, Великобритании и ряде других стран, показывают, что практически все аптечные НПВП вызывают побочные действия со стороны печени, которые невозможно предсказать заранее [7,9,12,15,17,22,27,28,30]. В то же время действительная частота их неизвестна, поскольку информация поступает главным образом из сообщений о выраженных побочных действиях лекарств, а легкие обычно не принимаются клиницистами во внимание, да и взаимосвязь между неблагоприятным побочным действием и определенным лекар-

патологии печени в анамнезе (для сравнения в 1985 г было 37 женщин и 19 мужчин). Они включали острый цитолитический гепатит (7), острый холестатический гепатит (17), смешанные гепатиты (7), субклинические биохимические нарушения (20). Смертельных исходов не было. В таблице 1 приведена сравнительная оценка частоты гепатитов, вызванных НПВП. Кроме того, эти исследования позволили классифицировать НПВП в соответствии с частотой вызываемых ими гепатитов, выраженных в случаях на число месяцев терапии.

Следует отметить, что два препарата из групп 1 и 2 в 1985 г были исключены из аптечной сети в связи с токсичностью: оксифенилбутазон - гематологической и изоксикам - кожной. Пирпрофен - из 2-й группы - был окончательно запрещен в 1990 г в связи с гепатотоксичностью [10] с частотой 1 случай на 69000 месяцев лечения [36, 52].

Считается, что наиболее выраженная гепатотоксичность наблюдается у фенилбутазона, диклофенака, сулиндака, парацетамола и наименьшая - у ибупрофена и кетопрофена [32].

Вызываемые фенилбутоном повреждения печени (гепатоцеллюлярные изменения, холестаз и гранулематозный гепатит) в большинстве случаев заканчивались фатально, чаще при лечении больных старше 60 лет [14], поэтому назначение фенилбутазона пожилым больным не рекомендуется.

Считающийся "золотым стандартом" НПВП - диклофенак натрия (вольтарен) также обладает гепатотоксичным действием [20]. В одном из первых сообщений описаны два случая гиперчувствительной реакции печени на терапию диклофенаком с развитием клинических, биохимических и гистологических изменений [47].

В эксперименте на кроликах показано, что назначение препарата в дозе 15 мг/кг/сут вызывает типичные признаки микрохолестаза [18]. Эти данные, с точки зрения клинициста, указывают на необходимость назначения вольтарена с осторожностью, особенно при наличии патологии печени. В Англии, где препарат применяется с 1979 г, опубликовано первое в английской литературе описание случая развития фульминантного гепатита у больного, получавшего диклофенак натрия и индометацин [16].

В США, где диклофенак натрия был одобрен для лечения РА и ОА только в 1988 г, также описаны случаи вызываемых им повреждений печени, в том числе и с летальным исходом [30]. Симптомы токсического действия появлялись через несколько недель от начала применения препарата и исчезали в среднем спустя 4-6 недель после его отмены. Как только больной возобновлял прием препарата, вновь отмечалось изменение функциональных проб печени. Описанный фатальный фульминантный гепатит развивался несмотря на раннюю отмену диклофенака, поэтому авторы рекомендуют проводить тщательный контроль функциональных проб печени и немедленно отменять препарат при появлении патологических изменений. Описаны клинические признаки, данные гистологии и ультраструктура обратимого гепатита, вызванного диклофенаком [38]. Диклофенаковые повреждения печени могут быть тяжелыми и даже смертельными, хотя сообщения об этом редки. Симптомы, появляющиеся в промежутке от 1 недели до 11 месяцев после начала лечения, включают желтуху, кожный зуд, лихорадку, гастралгии, тошноту, рвоту и сыпь. Билирубин и щелочная фосфатаза умеренно, а трансаминазы часто заметно повышены. В большинстве случаев это результат токсического действия метаболитов, реже связано с реакцией гиперчувствитель-

ности. При обычной микроскопии биоптатов печени отмечались признаки неспецифического гепатита, при электронной - повреждения, типичные для лекарств или токсинов. Это важно, поскольку позволяет отличить лекарственное повреждение печени от других форм гепатитов. Канадские гастроэнтерологи также считают, что гепатотоксичность диклофенака натрия наблюдается чаще, нежели считалось ранее, поскольку только один врач в течение года диагностировал три случая гепатита, связанного с приемом этого препарата [48]. У двух больных при возобновлении терапии диклофенаком натрия вновь появились аналогичные изменения со стороны печени. Другими авторами описаны 5 случаев (подтвержденных гистологическим исследованием биоптатов) гепатита, развившегося между 6 и 20-й неделями от начала применения диклофенака [45]. У одного из этих больных прежде уже наблюдалась желтуха в период лечения ибупрофеном. У другого - клинические, биохимические показатели и гистологическая картина позволили диагностировать хронический активный гепатит, что потребовало назначения глюкокортикостероидов. Ранее уже сообщалось о хроническом активном гепатите, развившемся после 6-ти месячной терапии диклофенаком и прогрессирующем после отмены препарата [35]. У всех больных произошло выздоровление без осложнений. Исчезновение симптомов отмечалось через 3-12 недель, в то время как функциональные пробы печени нормализовались через 7-16 недель после отмены препарата (за исключением больного с хроническим активным гепатитом, у которого биохимические изменения сохранялись в течение 8 месяцев).

Еще 5 случаев диклофенакового гепатита зарегистрированы гастроэнтерологами одного отделения за 12-ти месячный период, причем 4 из 5 больных получали диклофенак натрия в течение трех предшествующих месяцев, что подтверждает необходимость тщательного контроля при лечении диклофенаком [31]. У всех больных был острый гепатит, из них у 3-х с желтухой; 4 из 5 больных получали диклофенак натрия в течение трех предшествующих месяцев. Альтернативных причин возникновения гепатита не было обнаружено. У всех пациентов отмечалось выраженное нарушение функциональных проб печени. Биопсия печени, проведенная у 4, выявила признаки острого гепатита с преимущественным повреждением гепатоцитов. После отмены препарата функциональные пробы печени нормализовались у 4, спустя три месяца наступило полное выздоровление. У одного больного развился стероидозависимый хронический активный гепатит.

Проведенный в дальнейшем анализ 180 случаев гепатотоксичности, связанной с диклофенаком, показал, что в 79% это были женщины, в 71% старше 60 лет. 67% больных имели соответствующую симптоматику и нарушение функциональных проб печени. Результаты биохимических показателей указывали на гепатоцеллюлярное повреждение в 68% случаев. Повреждения печени проявлялись через месяц от начала терапии в 24%, через 3 месяца в 63%, а к 6 месяцам в 85%. Латентный период у 12% составлял 5-12 месяцев, хотя в 3% он был более 12 месяцев [13].

Повреждения печени, связанные с применением сулиндака, наблюдаются в основном у женщин (90%), возникают в среднем через 16 дней после начала лечения. У 70% больных отмечается лихорадка, у 40% - кожные высыпания. Гиперэозинофилия не описана, имеют место лейкопения, анемия, тромбоцитопения. Патологические изменения печени носят смешанный характер, признаки холестаза сочетаются с умеренным некрозом. Течение за-

болевания благоприятное, но при возобновлении лечения сулиндаком возникает рецидив [11]. Позже FDA проанализированы сообщения о 91 случае гепатита, связанного с применением сулиндака [51]; летальный исход зарегистрирован в 4 случаях. Соотношение женщин и мужчин – 3,5:1,69% больных были в возрасте старше 50 лет, у 67% развилась желтуха. Повреждения печени были разнообразными: холестатические у 43%, гепатоцеллюлярные – у 25%, смешанные – у 12 % и неопределенные – у 20%. Эозинофилия значительно чаще наблюдалась у больных с холестатическим повреждением печени (40%), нежели с гепатоцеллюлярным (0).

исключением сулиндака и, в меньшей степени, диклофенака. Частота повреждений печени при этом очень низка и относительно незначительна по сравнению с риском пептических язв и желудочно-кишечных кровотечений. Сообщения о повреждениях печени колеблются от незначительного и транзиторного повышения печеночных энзимов до молниеносных гепатитов [34]. Для оценки риска симптоматических повреждений печени была суммирована информация пяти популяционных исследований, охватившая более 1 млн больных, применявших НПВП [54]. Установлено, что риск клинически проявляющегося повреждения печени составил 1 случай на 10 000 пациенто-

Таблица 2.

Общие сведения о гепатотоксичности НПВП

Химический класс препарата	Тип повреждения	Механизм повреждения	Относительная частота*	Случаи смерти
Салицилаты: Аспирин	Гепатоцеллюлярный	Свойственная токсичность, неизвестен	Дозозависимая	Да
Дифлунизал	Холестатический		1	Нет
Пиразолоновые: Фенилбутазон	Гепатоцеллюлярный, холестатический	Свойственная токсичность, гиперчувствительность	3	Да
Индольные: Индометацин	Гепатоцеллюлярный, холестатический, смешанный	Неизвестен	2	Да
Сулиндак		Гиперчувствительность	3	Да
Пропионовые: Фенопрофен	Гепатоцеллюлярный	Неизвестен	1	Нет
Ибупрофен	Гепатоцеллюлярный	Неизвестен	1	Да
Кетопрофен	Обмен энзимов	Неизвестен	1	Нет
Напроксен	Холестатический?, смешанный	Гиперчувствительность	1	Нет
Оксикамы: Пироксикам	Гепатоцеллюлярный	Гиперчувствительность	1	Да
Арилукусная кислота: Диклофенак	Гепатоцеллюлярный	Неизвестен	3	Да

* Относительная частота сообщений (0 – нет, 3 – наиболее частые). Датский Комитет по побочным действиям лекарств, оценив сообщения о подозреваемых лекарственных повреждениях печени в течение десятилетия (1978-1987 гг), отметил, что сулиндак в 18 раз чаще вызывал патологические изменения печени, нежели ибупрофен, а парацетамол в терапевтических дозах оказывал как цитотоксическое, так и холестатическое действие на печень у людей, не склонных к алкоголизму.

В общих чертах сведения о гепатотоксичности НПВП представлены в табл.2

Парацетамол (ацетаминофен) вообще считается прямым токсином, поскольку его токсический метаболит образуется под влиянием цитохрома P450 (системы оксидаз гепатоцита). Связывание с глутатионом детоксифицирует этот метаболит. При образовании избыточных количеств метаболита уровень глутатиона в печени снижается и метаболит ковалентно связывается с нуклеофильными макромолекулами гепатоцита. Полагают, что этот процесс вызывает некроз гепатоцита. Повреждение печени может усугубляться после приема алкоголя, а также при голодании, когда уровень глутатиона в ней снижается [1].

Тем не менее некоторые авторы позволяют утверждать, что взаимосвязь между применением НПВП и заболеваниями печени недостаточно документирована, за

лет применения НПВП. Только сулиндак существенно отличался от других НПВП, поскольку вызывал эти повреждения в 5-10 раз чаще. То есть, согласно этим исследованиям, симптоматические гепатиты, приписываемые большинству НПВП, крайне редки и обычно умеренно выражены.

Механизм вызываемой НПВП гепатотоксичности по-прежнему остается не совсем понятным. В последнее время пересматривается представление о значении подавления синтеза простагландинов, поскольку и селективные НПВП оказались гепатотоксичными. Так, в период лечения нимесулидом - препаратом нового класса, более селективным ингибитором ЦОГ2, нежели ЦОГ1, у 6 больных развилось острое повреждение печени [53], проявившееся гепатоцеллюлярным некрозом и изолированным холестазом. Клинические и гистологические признаки

показали, что как иммунологические, так и метаболические идиосинкратические реакции могут участвовать в патогенезе вызываемых нимесулидом повреждений печени. Недавно опубликованы еще ряд сообщений, подтверждающих гепатотоксичность нимесулида, в том числе и с фатальным исходом [8, 43, 44].

Целекоксиб, обладающий более выраженной селективностью, нежели нимесулид, также может вызвать острый гепатит [19]. Следовательно афоризм: "Новые лекарства – старые опасности" – остается актуальным [6].

Следует отметить, что термин «гепатит» в большинстве случаев не соответствует морфологической картине острых токсических повреждений, однако одна из наиболее распространенных ранее классификаций лекарственных поражений печени включала:

Острые

- вирусоподобный (цитолитический) острый гепатит
- простой (каналикулярный) холестаз
- холангиолитический (гепатоканаликулярный) гепатит

Хронические

- хронический активный гепатит
- хронический персистирующий гепатит
- хронический холестаз
- фиброз печени
- фосфолипидоз
- цирроз печени
- гептоваскулярные поражения
- венооокклюзионная болезнь
- пеллиоз
- тромбоз печеночных вен
- Опухоли
- фокальная нодулярная аденома
- гепатоцеллюлярный рак
- ангиосаркома

В настоящее время в МКБ 10-го пересмотра [2], лекарственные поражения печени – идиосинкратическая (непредсказуемая) болезнь печени и токсическая (предсказуемая) болезнь печени – включены в раздел K71 "Токсическое поражение печени", который имеет следующие рубрики:

K71.0 Токсическое поражение печени с холестазом, холестаз с поражением гепатоцитов, "чистый" холестаз.

K71.1 Токсическое поражение печени с печеночным некрозом, печеночная недостаточность (острая, хроническая), обусловленная лекарственными средствами.

K71.2 Токсическое повреждение печени, протекающее по типу острого гепатита.

K71.3 Токсическое повреждение печени, протекающее по типу хронического персистирующего гепатита.

K71.4 Токсическое повреждение печени, протекающее по типу хронического лобулярного гепатита.

K71.5 Токсическое повреждение печени, протекающее по типу хронического активного гепатита.

K71.6 Токсическое повреждение печени с картиной гепатита, не классифицируемого в других рубриках.

K71.7 Токсическое повреждение печени с фиброзом и циррозом печени.

K71.8 Токсическое повреждение печени с картиной других нарушений

с очаговой узелковой инфильтрацией, печеночными гранулемами, пеллиоз печени.

K71.9 Токсическое повреждение печени неуточненное

При необходимости классифицировать токсический НПВП дополнительно используется код внешних причин, класс XX- Y45 – анальгетирующие, жаропонижающие и противовоспалительные средства [3].

В целом, делается заключение [49] о том, что вызываемая НПВП гепатотоксичность:

- незначительное побочное действие по отношению как к заболеваемости, так и к смертности;
- характеризуется сходными изменениями, несмотря на разную химическую структуру препаратов;
- преобладает у пожилых женщин;
- непредсказуема и иногда клинически асимптомна;
- при возобновлении приема препарата, вызвавшего ее, часто возникает неожиданное и тяжелее, поэтому повторное применение лекарства следует избегать;
- не зависит от селективности действия препарата.

Не следует забывать, что риск возникновения вызываемых НПВП повреждений печени возрастает у больных:

- более старшего возраста;
- со сниженной функцией почек;
- при полипрагмазии;
- применении высоких доз;
- длительном их применении;
- наличии гипоальбуминемии, которая способствует повышению в крови концентрации несвязанного препарата.

Учитывая вышеизложенное, целесообразность проведения регулярных исследований функциональных проб печени в период лечения НПВП не вызывает сомнений. Причем информация об этом должна быть доведена до сведения каждого больного, которому будет назначен НПВП.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Внутренние болезни. В 10 книгах. Книга 7: Пер с англ. / Под ред. Е. Браунвальда, К. Д. Ж. Исслербахера, Ю. Г. Петерсдорфа и др. / М., Медицина, 1996, 720.
2. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. ВОЗ, Женева, 1995, том 1, часть 1.
3. Там же, часть 2.
4. Подымова С. Д. Болезни печени. Рук. для врачей. - 2-е изд., М., Медицина, 1993.
5. Полунина Т. Е., Фомичев В. И., Васильев А. П. Гепатотоксический эффект нестероидных противовоспалительных препаратов. Тер. архив, 1994, 5, 79-80.
6. Тареев Е. М. Проблема побочного действия лекарств. Клини. мед., 1968, 9, 3-11.
7. Adebajo A. O., Eastmond C. J. Hepatotoxicity to several nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diclofenac induced histological changes. Clin. Rheumatol., 1992, 11, 120-121.
8. Andrade R. J., Lucena M. I., Fernandez M. C., Gonzales M. Fatal hepatitis associated with nimesulide. J. Hepatol., 1998, 32, 1, 174.
9. Andrejak M., Davion T., Gineston J. L., Carpon J. P. Cross hepatotoxicity between non-steroidal anti-inflammatory drugs. Br. Med. J., 1987, 295, 180-181.
10. Anonymos. Arret de la commercialisation de Rengasil. Rev. Prscr., 1990, 10, 243.
11. Badany G., Pessayre D. Hepatitis dues aux nouveaux anti-inflammatoires non-steroidiens. Gastroenterol. Clin. Biol., 1984, 8, 6/7, 523-531.
12. Badany G., Pessayre D., Benchamen P. Hepatitis caused by di-

- clofenac. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1983, 7, 316.
13. Banks A.T., Zimmerman H.J., Isshak K.G., Harter J.C. Diclofenac-associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases report to the Food and Drug Administration as adverse reactions. *Hepatology*, 1995, 22, 3, 820-870.
14. Benjamin S.B., Isshak K.G., Zimmerman H.J., Grushka A. Phenylbutason liver injury: A clinical-pathologic survey of 23 cases and review of literature. *Hepatology*, 1981, 1, 255-263.
15. Biour M., Poupen R., Calmus Y. Et al. Hepatotoxicité des médicaments. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1987, 11, 56-57.
16. Breen E.G., McNicholl J., Cosgrove E. et al. Fatal hepatitis associated with diclofenac. *Gut*, 1986, 27, 1390-1393.
17. Breithaupt H. Drug-induced liver damage caused by antirheumatic drugs-antirheumatic therapy in pre-existing liver damage. *Z. Rheumatol.*, 1994, 53, 250-254.
18. Butturini L., Boiardi L., Menozzi I. et al. Ultrastructural study of the liver in rabbits treated with diclofenac. *Rev. Med. Univ. Navarra*, 1987, 31, 11-13.
19. Carrillo-Jimenez R., Numberger M. Celecoxib-induced acute pancreatitis and hepatitis: a case report. *Ann. Intern. Med.*, 2000, 160, 4, 553-554.
20. Carroffo R., Lapalus P. Pharmacocinetique en rhumatologie. *Lyon Mediterr. Med.*, 1989, 25, 15-16, 1257-1258.
21. Castot A., Netter P., Larrey D. et al. Hepatites aux anti-inflammatoires non-steroidiens. Bilan cooperatif des Centres regionaux de pharmacovigilance pour l'annee 1985. *Therapie*, 1988, 43, 299-233.
22. Double A. Hepatitis and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann. Rheum. Dis.*, 1990, 49, 489-490.
23. Double A., Davies J., Davis M., Maddison P.J. Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs and disease activity on serum alkaline phosphatase concentrations in rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and polymyalgia rheumatica. *Ann. Rheum. Dis.*, 1989, 48, 368-371.
24. Ege C., Jacobsen M. Acetylsalicylsyre of serumkoncentrationerne af aspartatamino-transferase, laktatdehydrogenase of, laktatdehydrogenase-isoenzyme. *Ugeskr. Laeger.*, 1971, 133, 2230-2232.
25. Fernandes L., Sullivan S., McFarlane E.G. et al. Studies on the frequency and pathogenesis of liver involvement in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1979, 38, 501-506.
26. Fries J.F. Assessing and understanding patient risk. *Scand. J. Rheumatol.*, 1992, 92, 21-24.
27. Furet Y., Metman E.H., Bretau M., Bertrand J. Hepatitis due to nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Ann. Gastroenterol. Hepatol. (Paris)*, 1987, 23, 367-374.
28. Guilloume J.C., Roujeau J., Chevais I. et al. Side effects of voltaren. *Ann. Derm. Venerol.*, 1985, 112, 807-812.
29. Hannequin J.R., Doffoel M., Schmutz G. Hepatitis secondary to current non-steroidal anti-inflammatory agents. *Rev. Rhum. Mal. Osteoartrit.*, 1988, 55, 983-988.
30. Helfgott S.M., Sandberg-Cook J., Zakim D., Nestler J. Diclofenac-associated hepatotoxicity. *JAMA*, 1990, 264, 2660-2662.
31. Iveson T.J., Ryley N.G., Kelly P.M. et al. Diclofenac associated hepatitis. *J. Hepatol.*, 1990, 10, 85-89.
32. Katz L.M., Love P.Y. Hepatic dysfunction in association with NSAIDs. In Famaey J.P., Paulus H.E. (eds): *Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Subpopulation Therapy and Drug Delivery Systems*. New York, Marcel Dekker, 1991.
33. Llorca G., Larbre J.P., Collet Ph et al. Changing the class of NSAID in cases hepatotoxicity. *Ann. Rheum. Dis.*, 1988, 47, 791.
34. Manoukian A.V., Carson J.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatic disorders. Incidence and prevention. *Drug Saf.*, 1996, 15, 64-71.
35. Mazeika P.K., Ford M.J. Chronic active hepatitis associated with diclofenac sodium therapy. *Br. J. Clin. Pract.*, 1989, 43, 125-126.
36. Netter P., Castot A., Larrey D., et al. Hepatitis induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann. Rheum. Dis.*, 1989, 48, 439.
37. *New England J. Med.*, 1999, 340, 1377 (цит. Безопасность лекарств. Экспресс-информация. 1999, Бюл.2, с.5).
38. Ouellette G.S., Slitzky B.E., Gates J.A. et al. Reversible hepatitis associated with diclofenac. *J. Clin. Gastroenterol.*, 1991, 13, 205-210.
39. Paulus H.E. FDA arthritis advisory committee meeting. *Arthr. Rheum.*, 1982, 25, 124-125.
40. Perscott L.F. Salicylate hepatitis. In Davis M., Tredger J.M., Williams R., eds. *Drug Reactions and the Liver*. London: Pluman Medical, 1981, 267-269.
41. Prescott L.F. Effects of non-narcotic analgesics on the liver. *Drugs*, 1986, 32, 129-147.
42. Pinsky P.F., Hurwitz E.S., Schonberger L.B. et al. Reye's syndrome and aspirin. Evidence for a dose-response effect. *JAMA*, 1988, 260, 657-661.
43. Romero Gomes M., Nevado Santos M., Fjbelo M.J., Castro Fernandez M. Nimesulide acute hepatitis: description of 3 cases. *Med. Clin. (Barc)*, 1999, 113, 9, 357-358.
44. Romero G.M., Nevado S.M., Otero F.M.A. et al. Acute cholestatic hepatitis induced by nimesulide. *Liver*, 1999, 19, 2, 164-165.
45. Sallie R.W., McKenzie T., Reed W.D. et al. Diclofenac hepatitis. *Aust. N.Z. J. Med.*, 1991, 21, 251-255.
46. Schaffnert F. Chronic hepatitis. International Symposium on Problem of chronic hepatitis. Basel, Switzerland, S. Karger A.G., 1976, 156-159.
47. Schapira D., Bassan L., Nahir A.M., Scharf Y. Diclofenac-induced hepatotoxicity. *Postgrad. Med. J.*, 1986, 62, 63-65.
48. Scully L.J., Clarke D., Barr R.J. Diclofenac induced hepatitis. 3 cases with features of autoimmune chronic active hepatitis. *Dig. Dis. Sci.*, 1993, 38, 7 44-751.
49. Stricker B.H.C.H. Drug-induced hepatic injury. In: Dukes M.N.G. ed *Drug-induced disorders*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1992, 93-149.
50. Taggart H.M., Alderdice J.M. Fatal cholestatic jaundice in elderly patients taking benoxaprofen. *Br. Med. J.*, 1982, 284, 1372.
51. Tarazi E.M., Harter J.G., Zimmerman H.J. et al. Sulfindac-associated hepatic injury: analysis of 91 cases reported to the Drug Administration. *Gastroenterol.*, 1993, 104, 569-574.
52. Trechot Ph., Gilet P., Gay B. et al. Incidence of hepatitis induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). *Ann. Rheum. Dis.*, 1996, 55, 936.
53. Van Steenberghe W., Peeters P., De Bondt J. et al. Nimesulide-induced acute hepatitis: evidence from six cases. *J. Hepatol.*, 1998, 29, 135-141.
54. Walker A.M., Bortnichak E.A., Lanza L., Yood R.A. The infrequency of liver function testing in patients using nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arch. Fam. Med.*, 1995, 4, 24-29.
55. Walker A.M. Quantitative studies of the risk of serious hepatic injury in persons using nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthr. Rheum.*, 1997, 40, 201-208.
56. Wood L.J., Searle J., Mundo F., Powell L.W. Sulindac hepatotoxicity: effects of acute and chronic exposure. *Aust. N. Z. J. Med.*, 1985, 15, 397-401.
57. You K.S. Salicylate and mitochondrial injury in Reye's syndrome. *Science*, 1983, 221, 163-165.
58. Zimmerman H.J. ed: Classification of hepatotoxins and mechanisms of toxicity. In: *Hepatotoxicity: The adverse effects of drug and other chemicals on the liver*. New York: Appleton-Century-Crofts. 1978, 91-121.

Поступила 20.12.01.