



Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова
Клиника
пропедевтики
внутренних болезней,
гастроэнтерологии
и гепатологии
им. В.Х. Василенко

Стратегия снижения риска повреждения печени у пациентов, получающих нестероидные противовоспалительные средства

Д. м. н., проф. О.М. ДРАПКИНА, Я.И. АШИХМИН

Авторы поднимают проблему недостаточной информированности пациентов о гепатотоксических свойствах лекарственных средств, в том числе продающихся в аптеках без рецепта. На долю нестероидных противовоспалительных препаратов приходится около 10% всех случаев гепатотоксических реакций. В статье даются практические рекомендации врачам по подбору ингибиторов ЦОГ для купирования болевого синдрома. Акцент делается на ситуациях, потенциально опасных в отношении риска поражения печени.

Вопрос гепатотоксичности тех или иных лекарственных средств (ЛС) часто поднимается как пациентами, так и практикующими врачами, особенно в «трудных» случаях. На наш взгляд, это один из наиболее сложных аспектов клинической практики, требующий подробного обсуждения.

При подготовке данной работы мы опросили наших пациентов (n = 15), коллег-терапевтов (n = 10) и гепатологов (n = 5). Нас интересовало, какие лекарственные препараты и субстанции, по их субъективному мнению, являются наиболее гепатотоксичными. Результаты представлены в таблице 1. Данный опрос приведен для ознакомления с мнением врачей и пациентов и не претен-

дует на отдельное исследование, поэтому воздержимся от его подробных комментариев.

Гепатотоксичность с точки зрения пациента

Многие пациенты исключительно обеспокоены состоянием печени, назначенное даже по жизненным показаниям лечение может самостоятельно прерываться, чтобы «дать печени отдохнуть». Нередко это служит причиной повторных госпитализаций в стационар в связи с декомпенсацией основного заболевания.

Опасения больных в отношении риска повреждения печени «подогреваются» различными ангажированными передачами, популярной литературой, кото-

рая, как правило, выпускается с рекламными целями. Нередко пациенты самостоятельно начинают прием «гепатопротекторов», проходят небезопасные процедуры «очистки печени», которые могут включать в себя уринотерапию, употребление керосина [1] и других субстанций.

Механизм выбора лекарственного препарата нашими соотечественниками в аптеке заслуживает отдельного психологического исследования: по нашим наблюдениям, при выборе лекарств люди спрашивают мнение фармацевта, а не врача. Часто люди самостоятельно решают начать прием биологически активных добавок (БАД), считая их полезными и безопасными, хотя комитеты экспертов регулярно публикуют данные о том, что многие БАД не проходят необходимых испытаний [2]. Больные могут не сообщать лечащим врачам об употреблении такого рода средства. В результате это может привести к формированию лекарственных взаимодействий и резко снизить безопасность и эффективность схемы терапии в целом.

При этом информированность населения о веществах, которые обладают реальным риском развития гепатотоксических реакций, исключительно низкая.



Таблица 1. Наиболее гепатотоксичные лекарственные средства, по мнению пациентов, врачей-терапевтов и гепатологов*

Пациенты	Терапевты	Гепатологи
Статины Антигипертензивные препараты Химиотерапевтические средства «Все таблетки» Все лекарственные препараты, кроме «природных», «растительных» и гомеопатических средств	Парацетамол Алкоголь Статины Некоторые антибиотики Наркотики Фенобарбитал Средства для наркоза Противотуберкулезные препараты Противогрибковые средства Циклоспорин и цитостатики	Алкоголь Парацетамол Ряд антибиотиков Химиотерапевтические средства Противотуберкулезные препараты Амиодарон Фитотерапевтические средства

* Показаны наиболее часто называемые средства.

Гепатотоксические реакции в клинической практике

Наш опыт показывает: многие врачи считают наиболее гепатотоксичными те препараты, которые вызвали повреждение печени в их клинической практике. Большое значение придается также мнению коллег. Безусловно, опыт имеет исключительное значение в искусстве врачевания, но субъективная оценка риска побочных эффектов может оказаться недостаточно точной. Причины тому самые разнообразные: отсроченная гепатотоксичность, давление компаний, продвигающих на рынок гепатопротекторы, неучтенные лекарственные взаимодействия, применение препаратов на фоне предсуществующей, но не диагностированной патологии печени и, наконец, врачебная инертность.

Яркий пример переоценки потенциала гепатотоксичности ЛС – статины, а ведь транзиторное повышение АСТ и АЛТ на фоне их приема¹ практически никогда не сопровождается клинической симптоматикой. Кроме того, при

тщательном анализе литературы мы не обнаружили работ, которые бы подтвердили, что бессимптомное повышение уровня АСТ или АЛТ на фоне приема статинов сопряжено с субклиническим повреждением печени, по данным референсных методов (морфологическое исследование, магнитно-резонансная томография и др.).

На другом полюсе – фитотерапевтические препараты, которые, к сожалению, воспринимаются пациентами как безопасные для печени. При этом в Азии именно применение фитопрепаратов служит самой частой причиной развития гепатотоксических реакций [6]. В современной клинической практике нередко приходится наблюдать пациентов с поражением печени или почек, индуцированным именно приемом фитопрепаратов [7]. Эти факты должны разрушить опаснейший миф о безопасности фитопрепаратов, который часто используется в самых разных целях. Препараты с наиболее выраженным гепатотоксическим действием собраны в таблице 2 [8, 9].

В действительности по причине гепатотоксичности происходит отмена примерно трети всех назначенных лекарственных препаратов. Среди наиболее гепатотоксичных средств можно назвать антимикробные препараты, фитопрепараты, противогрибковые средства и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), на долю которых приходится примерно 10% всех случаев гепатотоксических реакций [10].

НПВС как потенциально гепатотоксичные препараты

Как видно из данных таблицы 2, большинство препаратов, обладающих высоким потенциалом развития гепатотоксичности, применяются по жизненным показаниям в специализированных стационарах, а значит, имеется возможность контролировать функцию печени в динамике. Из общей массы лекарственных средств особенно выделяются некоторые НПВС. Они назначаются достаточно широко. Более того, большинство препаратов из этой груп-

¹ Кроме того, повышение трансаминаз печени встречается на фоне терапии статинами достаточно редко. В крупном метаанализе (были проанализированы англоязычные источники с 1996 по декабрь 2005 г.) повышение АСТ и АЛТ в плазме крови зафиксировано лишь у 1,4% больных, принимавших статины, при том что на фоне плацебо оно наблюдалось у 1,1% пациентов (различия достоверны, $p < 0,01$) [3]. Как отметили исследователи из Бейлоровского медицинского колледжа (Хьюстон, США), риск фульминантной печеночной недостаточности на фоне терапии статинами не отличается от такового в общей популяции [5].



Таблица 2. Гепатотоксическое действие препаратов*

Гепатоцеллюлярное (↑ АСТ)	Смешанное (↑ АСТ + ↑ ЩФ)	Холестатическое (↑ ЩФ + ↑ общий билирубин)
НПВС Аллопуринол Флуоксетин Амиодарон Лизиноприл Лозартан Метотрексат Омепразол Статины Тетрациклины Кетоконазол Фторхинолоны	НПВС Амитриптилин Азатиоприн Каптоприл Клиндамицин Эналаприл Нитрофурантоин Фенобарбитал Сульфонамиды Триметоприл/Сульфаметаксазол Верапамил Статины	НПВС (сулиндак) Амоксициллин/клавуланат Анаболические стероиды Хлорпромазин Клопидогрел Контрацептивы Эстрогены Ирбесартан Тербинафин Трициклические антидепрессанты Статины

* Препараты объединены по типу гепатотоксичности в три группы: вызывающие преимущественно гепатоцеллюлярное, холестатическое или смешанное повреждение. АСТ – аланинаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза.

пы можно приобрести в аптеках без рецепта. Как следствие, пациенты могут прибегать к «понравившемуся» препарату так часто, как они сами посчитают нужным, даже в отсутствие веских причин. Многие больные рекомендуют их своим друзьям и близким, ставя во главу угла эффективность препарата, а не его безопасность.

Особенно тщательно лечащим врачам следует осуществлять подбор НПВС в следующих ситуациях:

- ревматологические и неврологические больные (риск повышается параллельно с длительностью приема);
- ортопедическая и стоматологическая практика (высокая интенсивность боли, комбинированная или высокодозовая терапия);
- пациенты, злоупотребляющие алкоголем (ожидается повышение риска развития печеночной недостаточности);
- полиморбидные пациенты (риск формирования лекарственных взаимодействий);

■ сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе (необходимо учитывать параллельный прием аспирина в малых дозах; ограниченное применение препаратов из класса коксибов² ввиду повышения риска развития инфаркта миокарда).

В настоящем обзоре рассмотрим имеющиеся на отечественном рынке³ препараты из группы НПВС, характеризующиеся наиболее высоким потенциалом развития гепатотоксических реакций (табл. 3) [6, 8, 10].

Сулиндак (Клинорил). Используется в современной клинической практике достаточно редко, во многом именно в связи с высоким риском гепатотоксических реакций. Сулиндак конкурентно ингибирует каналикулярный транспорт солей желчных кислот, что служит основой для развития холестатического поражения печени [12].

Парацетамол (Ацетаминофен). По статистике, этот препарат – один из лидеров по числу случаев гепатотоксичности и не-

фротоксичности. Только в США применение парацетамола приводит к развитию 1600 эпизодов острой печеночной недостаточности в год. Большинство из них связаны с передозировками, длительным бесконтрольным приемом и взаимодействием с алкоголем, причем в последнем случае нередко случаи развития фульминантной печеночной недостаточности при применении в дозах менее 4 г в сутки [13].

Следует отметить, что парацетамол наиболее опасен при применении у лиц с алкоголизмом ввиду высокой активности системы цитохрома P450 и нуклеофильных протеинов гепатоцитов, которые и приводят к образованию токсичных метаболитов. В то же время при применении у детей препарат практически безопасен, ввиду преимущественного метаболизма путем глюкуронирования, не приводящего к образованию токсических метаболитов [14].

Нимесулид (Найз, Нимулид, Нимесил). Этот препарат, относя-

² На российском рынке представлены эторикоксиб (Аркоксия) и целекоксиб (Целебрекс). Подробнее с проблемой можно ознакомиться в обзоре аргентинского исследователя Fernando Bessone [10].

³ В данный обзор не включены такие препараты с высоким потенциалом гепатотоксичности, как клометацин и дроксикам.



щийся к группе преимущественных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), требует особого освещения. В свое время на препараты из класса ингибиторов ЦОГ-2, действие которых должно быть ограничено очагом воспаления, возлагались большие надежды, которые во многом оказались оправданы. Применение селективных НПВС действительно снижало риск развития побочных эффектов, в первую очередь – нежелательное влияние на ЖКТ. Но вскоре во многих клинических исследованиях было обнаружено, что высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) способны вызывать серьезные сердечно-сосудистые осложнения [11], после чего большинство из них были спешно отозваны с рынка (рофекоксиб, вальдекоксиб, лумиракоксиб), а в отношении оставшихся рекомендуется определенная клиническая осторожность (например, Аркоксиа). После громкой истории с «жесткими» коксибами интерес врачей и пациентов переключился на «мягкие» ингибиторы ЦОГ-2 – нимесулид и оксикамы (Мовалис), которые хорошо зарекомендовали себя с позиции кардиологической безопасности.

Нимесулид обладает выраженной противовоспалительной и анальгетической активно-

стью, которая определяется не только ингибированием ЦОГ, но и снижением продукции цитокинов [15]. Антипиретическое действие нимесулида отличается от такового других ингибиторов ЦОГ. Оно определяется не только снижением синтеза простагландинов, но и ингибированием активации нейтрофилов, в том числе вызванной их адгезией. Помимо того, нимесулид снижает продукцию свободных радикалов и активацию лизосомальных ферментов [16].

Разработанный в США, но так и не зарегистрированный там в качестве лекарства, нимесулид завоевал большую популярность в Европе [16]. Это обстоятельство объясняется его высокой эффективностью в отношении контроля болевого синдрома даже у сложных пациентов, в том числе перенесших травмы, с тяжелым остеоартрозом и зубной болью. При этом риск развития эрозивно-язвенного поражения слизистой органов ЖКТ на фоне приема нимесулида представлялся даже более низким, чем при применении таких высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2, как целекоксиб и рофекоксиб [15]. Благодаря тому что многие врачи (особенно ортопеды, хирурги и стоматологи) в Италии и Португалии начали

назначать нимесулид практически всем пациентам с выраженным болевым синдромом, в начале XXI века в этих странах нимесулид вышел на первое место по продажам среди НПВС [16].

Однако постепенно отношение к нимесулиду в странах Европы стало меняться, и причиной тому послужили сообщения о развитии на фоне его применения гепатотоксических реакций, включая фульминантную печеночную недостаточность. При этом гепатотоксические реакции, связанные с приемом нимесулида, протекают особенно тяжело [17] и в ряде случаев заканчиваются фатальным исходом [18], даже при лечении с использованием исключительно эффективных методов, таких как молекулярная адсорбционно-рециркуляционная система (MARS) [19].

По всей видимости, из всех НПВС, присутствующих на отечественном рынке, нимесулид является наиболее гепатотоксичным препаратом.

Согласно исследованию, проведенному в Финляндии, побочные эффекты на фоне приема нимесулида возникали в сто раз чаще, чем при применении других НПВС [20]. В Испании было зарегистрировано около десяти случаев гепатотоксичности в

Таблица 3. НПВС с наиболее высоким потенциалом развития гепатотоксических реакций

Препарат	Комментарий
Нимесулид	Очень высокий риск гепатотоксичности*
Сулиндак	Очень высокий риск гепатотоксичности (в 5–10 раз выше, в сравнении с другими НПВС)*
Парацетамол	Высокий риск гепатотоксичности в ряде клинических ситуаций*
Аспирин	Риск зависит от дозы, при этом уровни АСТ и АЛТ в крови часто коррелируют с концентрацией в ней салицилатов. Ревматологические пациенты имеют более высокий риск развития гепатотоксических реакций. Дисфункция митохондрий служит причиной развития синдрома Рейе (ацидоз, печеночная энцефалопатия, гипогликемия, коагулопатия, азотемия)
Диклофенак	Один из самых часто назначаемых НПВС. Наиболее характерно смешанное повреждение печени. Может иметь место отсроченная гепатотоксичность (спустя > 6 мес. после начала приема)

* См. текст статьи. – Прим. авт.



расчете на каждый миллион проданных пакетиков нимесулида [21].

Повреждение печени при применении нимесулида развивается, как правило, спустя 1–4 месяца после начала приема, однако имеют место и отсроченные до 8–14 месяцев гепатотоксические реакции [22]. Острая печеночная недостаточность может сопровождаться тяжелой гемолитической анемией [23], а также почечной недостаточностью [24].

На сегодняшний день механизм поражения печени на фоне применения нимесулида не вполне ясен. Основными факторами, ассоциированными с развитием гепатотоксических реакций, представляются возраст пациентов [16], а также пол (женский) [25].

Морфологически нимесулид-индуцированное повреждение печени проявляется в виде мостовидного и центрлобулярного некроза [26], в ряде случаев может наблюдаться и холестатическое повреждение печени [19].

Восстановление протекает длительно, в ряде случаев до 16 месяцев [22]. Нередко единственным эффективным методом лечения нимесулид-индуцированной фульминантной печеночной недостаточности служит трансплантация печени [27].

Именно в связи с высоким риском гепатотоксических реакций была аннулирована регистрация нимесулида в Финляндии (2002) и в Испании, при этом было инициировано специальное расследование надзорными инстанциями.

В сентябре 2007 г. Европейское медицинское агентство (ЕМЕА) выпустило специальное постановление относительно гепатотоксичности нимесулида, в котором подчеркивалось, что период применения нимесулида не может превышать 15 дней, а все пачки нимесулида, содержащие более 30 доз препарата, должны быть отозваны с рынка в связи с высоким риском поражения печени [28]. В США же, благодаря активной позиции FDA, как уже

упоминалось выше, препарат так и не был зарегистрирован. Этому примеру последовали регуляторные органы ряда других стран (Канада, Австралия, Великобритания, Новая Зеландия).

Кроме того, были поставлены и вопросы относительно безопасности нимесулида для органов желудочно-кишечного тракта. Появились сообщения о том, что на фоне его длительного приема могут развиваться множественные перфорации тонкой и толстой кишки [29]. Возможным объяснением могут служить топическое действие нимесулида на стенку кишки ввиду его недостаточной растворимости. Некоторые авторы считают, что ингибирование ЦОГ-2 нимесулидом в поврежденной слизистой оболочке кишки может замедлять заживление эрозий и впоследствии потенцировать перфорации и пенетрации язв [30].

Другими побочными эффектами нимесулида были тяжелые кожные реакции (в том числе острые экзантематозные пустулезные высыпания [31], эритематозно-сквамозные элементы [32]), а также эозинофильные инфильтраты в легких [33]).

Рекомендации по рациональному применению НПВС

В практическом ключе при назначении НПВС для контроля болевого синдрома следует принимать во внимание следующие аспекты.

- Поскольку риск гепатотоксических реакций сильно зависит от длительности применения НПВС, курс лечения должен быть настолько коротким, насколько это возможно в конкретной клинической ситуации.
- Следует избегать использования высоких доз НПВС и их нерациональных комбинаций. Увеличение эффективности может быть достигнуто путем параллельного назначения средств с анальгетической активностью из других фармако-

логических групп (например, противоэпилептические препараты, опиоидные анальгетики). Параллельное назначение так называемых гепатопротекторов нецелесообразно.

- Использование потенциально гепатотоксичных препаратов (в том числе нимесулида) должно рассматриваться только в качестве второй линии терапии, при подтвержденной непереносимости других НПВС [34], при этом курс терапии должен быть строго ограничен периодом не более 14 дней.
 - Следует выделять группу пациентов с наиболее высоким риском развития гепатотоксических реакций. В нее входят пациенты с заболеваниями печени в анамнезе (в том числе с вирусными гепатитами), с повышенными трансаминазами печени или маркерами холестаза, лица, злоупотребляющие алкоголем, пожилые и полиморбидные больные, а также пациенты, длительно принимавшие НПВС. В вышеперечисленных случаях желательно выбирать НПВС с наименьшим риском развития побочных эффектов в отношении печени (например, Мовалис или напроксен). При применении высоких доз НПВС, обладающих потенциально более высоким риском развития гепатотоксических реакций, необходимо рассмотреть вопрос о динамическом контроле функции печени.
- Важным моментом является обучение пациентов, разъяснение всех подробностей проводимой терапии и того, каким образом можно снизить риск развития побочных эффектов. В отношении лекарственных препаратов, продаваемых без рецепта, следует обращать внимание пациентов на необходимость тщательного прочтения инструкций по применению. При этом наиболее подходящие для каждого больного НПВС должны подбираться лечащим врачом. ☺