

УДК 616.36-002-06:615.276.3

Т. М. БЕНЦА

/Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна/

Медикаментозні ураження печінки, пов'язані з застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів

Резюме

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є ефективними лікарськими засобами, які широко застосовують у клінічній практиці. НПЗП – це зворотні інгібітори циклооксигенази, які в основному використовуються для полегшення симптомів ревматологічного, травматичного, інфекційного чи епізодичного болю. Разом з тим, при призначенні НПЗП необхідно враховувати фактори ризику розвитку побічних ефектів.

Медикаментозні ураження печінки, пов'язані із застосуванням НПЗП, не мають яких-небудь специфічних проявів і охоплюють симптоми, які трапляються при різноманітних ураженнях печінки, від безсимптомного підвищення трансаміназ до розвитку фульмінантної печінкової недостатності. Необхідність ранньої діагностики, складний диференційно-діагностичний пошук, відсутність специфічних лабораторних тестів роблять цю патологію достатньо складною для практикуючого лікаря. Лікування ґрунтується на відміні НПЗП, який викликав ураження печінки, і призначенні симптоматичної терапії. Профілактичні заходи складаються з дотримання дози, кратності, шляхів введення препарату, запобігання поліпрагмації, ретельного збирання медикаментозного анамнезу, аналізу факторів ризику перед призначенням лікарського засобу та спостереження за пацієнтом у динаміці.

Ключові слова: медикаментозні ураження печінки, нестероїдні протизапальні препарати

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) належать до лікарських засобів, які найширше застосовуються, оскільки мають високу активність та забезпечують швидкий розвиток ефекту [28]. Мільйони людей приймають їх для купірування болювального синдрому. НПЗП включені до протоколів лікування остеоартриту, ревматоїдного артрити, анкілозивного спондиліту, подагричного артрити, різноманітних больових синдромів скелетно-м'язового походження (наприклад, болю у спині, тендітиту тощо), головного болю, альгодисменореї та інших станів, які супроводжуються болем [11]. Однак фактично ці лікарські засоби у всьому світі доступні як безрецептурні ліки, їх можна приймати без будь-якого медичного призначення, а контроль за тривалістю лікування та дозуванням часто здійснює сам пацієнт, без спостереження лікаря. Наслідком такої ситуації є повна відсутність медичної оцінки можливих ризиків та протипоказань, тривалості прийому та дози НПЗП у процесі лікування, що призводить до великої кількості побічних ефектів, іноді тяжких і несподіваних. За даними дослідників із США, застосування цих препаратів призводить до 100 тис. госпіталізацій і 17 тис. смертей щорічно [24]. Спектр серйозних небажаних побічних ефектів, пов'язаних із прийомом НПЗП, зумовлений насамперед ураженням серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, нирок і печінки [21].

Важливість проблеми ураження печінки НПЗП зумовлена не стільки частотою виникнення небажаних реакцій, скільки великою імовірністю несприятливих наслідків у випадку їх появи. Близько 25 % усіх випадків фульмінантної печінкової недостатності, наслідком яких стала необхідність термінової транспланта-

ції печінки або загибель пацієнтів, пов'язано саме з медикаментозним ураженням печінки. У США більше 60 % випадків фульмінантної печінкової недостатності зумовлено прийомом лікарських засобів, з них переважна більшість – прийомом парацетамолу [22].

НПЗП вважають найпоширенішими, після антимікробних та протисудомних препаратів, лікарськими засобами, які стають причиною широкого спектра медикаментозно індукованих уражень печінки: від безсимптомної транзиторної гіпертрансаміназемії до блискавичної печінкової недостатності. Приблизно 10 % загальної гепатотоксичності, викликані ліками, пов'язано із НПЗП [8, 28]. Частота уражень печінки, спровокованих даними препаратами, про які повідомлялося в клінічних дослідженнях, достатньо рівномірна і варіює від 0,29 на 100 000 [95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,17–0,51] до 9 на 100 000 (95 % ДІ 6–15). Однак, порівняно з цими результатами, відомий вищий ризик госпіталізацій, пов'язаних із НПЗП-гепатотоксичністю (3–23 на 100 000 пацієнтів). Результати популяційного дослідження, в якому вивчали причини розвитку гострої патології печінки у 2232 пацієнтів, показали, що сумарний ризик для НПЗП склав 1,69 (95 % ДІ 1,21–2,37), для німесуліді – 2,1 (95 % ДІ 1,28–3,47), для ібупрофену – 1,92 (95 % ДІ 1,13–3,26), для диклофенаку – 1,5 (95 % ДІ 0,74–3,06), для парацетамолу – 2,97 (95 % ДІ 2,09–4,21). Однак недооцінювання безсимптомних, легких випадків, а також пацієнтів із минулими змінами у біохімічних тестах печінки не завжди дає можливість встановити реальну картину ризику гепатотоксичності НПЗП [23].

Незважаючи на те, що НПЗП з хімічного погляду є вкрай неоднорідною групою лікарських засобів, вони мають схожу тера-

печивичну дію і викликають однотипні побічні ефекти. На підставі вивчення епідеміологічних аспектів гепатотоксичності дослідники зробили висновок, що практично всі сучасні НПЗП є гепатотоксичними, що кількісно виражено більшою чи меншою мірою [17, 20].

Вважають, що побічні ефекти НПЗП – результат пригнічення ними циклооксигенази (ЦОГ), яка має дві ізоформи: ЦОГ-1 і ЦОГ-2, що відрізняються структурно і функціонально [21]. ЦОГ-1 експресується у всьому організмі та індукує синтез простагліну, відповідальний за гомеостаз судин, агрегацію тромбоцитів, ниркову функцію і цитопротекцію шлунка, і таким чином відіграє важливу роль у захисті шлунково-кишкового тракту та агрегації тромбоцитів [14]. ЦОГ-2 – індукційна форма, експресія якої підвищується при запаленні, це джерело медіаторів запалення – простагліну E_2 та простагліну PGI_2 через метаболізм арахідонової кислоти [13].

До інгібіторів ЦОГ-1 належать індометацин, ацетилсаліцилова кислота, кетопрофен, диклофенак, ібупрофен, напроксен тощо. Група інгібіторів ЦОГ-2 включає коксиби (целекоксиб, еторикоксиб) та відносно селективні, або традиційні, інгібітори ЦОГ-2, до яких належать мелоксикам та німесулід.

Система цитохрому P450 відіграє провідну роль у знешкодженні лікарських засобів і, відповідно, у розвитку медикаментозної гепатотоксичності. Кожен ізофермент системи P450 кодується окремим геном, поліморфізм якого може впливати на активність цих ферментів і, як наслідок, змінювати індивідуальну реакцію на препарат. Індукція цитохрому P450 призводить до посилення метаболізму лікарського засобу і може сприяти активізації синтезу його токсичних метаболітів. Окрім власне токсичного ефекту, суттєвий внесок у медикаментозне ураження печінки роблять імунні механізми: аутоантитіла до неоантигенів, цитотоксичні Т-лімфоцити, синтез прозапальних цитокинів і активація системи комплементу. Основною мішенню НПЗП на субклітинному рівні є мітохондрії. У процесі метаболізму НПЗП цитохромом P450 утворюються похідні НПЗП, які здатні впливати на процеси переносу електронів у дихальному ланцюгу на кристах мітохондрій, призводять до порушення окиснювального фосфорилування, синтезу АТФ і енергетичного дефіциту в клітині. Не виключено, що токсичний вплив на мітохондрії мають і нативні НПЗП. Порушення процесів окиснювального фосфорилування в мітохондріях і мікросомальне окиснення деяких НПЗП (наприклад, напроксену) призводять до активації вільнорадикального окиснення, перекисного окиснення ліпідів мембран, НАДФ і тіолових груп білків, результатом чого, в підсумку, є дезорганізація мембран, загибель гепатоцита і синтопічних клітинних структур (клітини жовчних проток). Не виключено, що в процесі дезорганізації цитолема набуває антигенних властивостей, що призводить до індукції аутоімунної відповіді і морфологічно проявляється як перипортальний набряк та мононуклеарна інфільтрація [7, 20, 21].

До факторів ризику розвитку НПЗП-індукованого ураження печінки належать:

- жіноча стать;
- вік старше 56 років;
- наявність хронічного аутоімунного захворювання;

- наявність хронічного дифузного захворювання печінки;
- зниження функції нирок;
- гіпоальбумінемія;
- терапія високими дозами НПЗП;
- поліпрагмазія.

З віком частота НПЗП-індукованого ураження печінки збільшується, що пояснюється кількома причинами. Пацієнти похилого віку зазвичай змушені приймати велику кількість препаратів одночасно. З віком зменшується кількість функціонуючих гепатоцитів і знижується здатність метаболізуючих ферментів активуватися під дією ліків.

Доза і тривалість прийому також мають значення, особливо при застосуванні облігатних гепатотоксичних препаратів. Ризик розвитку ураження печінки збільшується при взаємодії певних ліків, що може бути зумовлено сумациєю токсичних ефектів, конкурентним пригніченням цитохрому P450 або підвищенням тривалості дії одного з лікарських засобів [4].

Постійне вживання алкоголю також є фактором ризику медикаментозного ураження печінки, що пояснюється індукцією ферментів, які беруть участь у метаболізмі ксенобіотиків. Причинами такої індукції може бути як власне алкоголь, так і наявність у більшості випадків фонового захворювання – гепатиту або цирозу. У зв'язку з цим при зловживанні алкоголем медикаментозні ураження печінки можуть виникати навіть при низьких дозах лікарських засобів.

Не слід забувати і про генетичні фактори, які визначають індивідуальну реакцію пацієнта на препарат. Ще один значимий фактор – наявність фонового ураження печінки будь-якої етіології, яке впливає на фармакодинаміку ліків і може призводити до їх накопичення. Тому такі хворі потребують корекції дози лікарського засобу, який проходить через печінковий метаболізм.

Ревматичні захворювання належать до соматичних патологій, у процесі терапії яких розвиваються ураження печінки. Річ у тім, що прийом препаратів для їх лікування завжди тривалий, а інколи й довічний. Часто застосовують високі дози. Крім того, 80 % пацієнтів – жінки, а саме вони більше схильні до гепатотоксичних ефектів.

Клініко-морфологічні форми токсичного впливу НПЗП на печінку досить варіабельні: гострий гепатит, холестаз, холестатичний гепатит з тенденцією до хронізації, гранулематозний гепатит, хронічний холестаз із дуктопенією, жовта атрофія печінки, яка проявляється фульмінантною печінковою недостатністю. Характерною особливістю морфологічної картини при НПЗП-індукованому ураженні печінки є поєднання поширеного гепатоцелюлярного некрозу з перипортальною мононуклеарною інфільтрацією і холестатичним компонентом [2].

Ураження печінкової паренхіми внаслідок прийому НПЗП може виникати у різні часові проміжки: безпосередньо після початку терапії, у процесі 2–3-тижневого курсу, через тижні чи навіть місяці після його завершення. Однак встановлено, що найчастіше клініко-лабораторні прояви виникають в інтервалі 6–12 тижнів від початку лікування [4]. При аналізі особливостей клінічної маніфестації гострих уражень печінки, пов'язаних із прийомом НПЗП, відмічено, що у 5–27 % пацієнтів вони перебігають безсимптомно і виявляються лише за підвищенням активнос-

ті трансаміназ плазми [16]. Більшість дослідників звертає увагу на те, що ризик медикаментозного пошкодження підвищується за наявності хронічного дифузного захворювання печінки будь-якої етіології. При цьому порушення метаболізму лікарських засобів прямо пропорційне вираженню хронічної печінковоклітинної недостатності.

Існують індивідуальні відмінності гепатотоксичного потенціалу сучасних НПЗП. Найчастіше ураження печінки розвиваються при застосуванні німесулід, диклофенаку, рідше – напроксену, індометацину, кеторолаку, мелоксикаму [4, 7]. Аналіз восьми рандомізованих контрольованих досліджень дозволив встановити найвищі показники гепатотоксичності у вигляді підвищення рівня амінотрансфераз щодо диклофенаку, менші – у целекоксибу і еторикоксибу [25]. До найбезпечніших НПЗП, які найчастіше застосовуються, чимало дослідників відносять ібупрофен [26].

Установлено підвищений ризик гепатотоксичності при застосуванні німесулід [19]. Так, наприклад, у Фінляндії частота індукованих німесулідом серйозних побічних ефектів (гепато- і нефротоксичність) склала 100 на 100 000 населення за рік, тоді як частота серйозних побічних ефектів при застосуванні інших НПЗП не перевищувала 1–27 на 100 000 населення за рік [5].

Селективні інгібітори ЦОГ-2 коксиби мають набагато кращий профіль безпеки щодо шлунково-кишкового тракту, порівняно з неселективними НПЗП [15]. Частота небажаних побічних ефектів з боку печінки (у тому числі серйозних) при терапії целекоксибом не відрізнялась від такої при застосуванні плацебо і була достовірно нижчою, ніж при терапії традиційними НПЗП [9]. Аналогічні результати були отримані при зіставленні частоти небажаних побічних ефектів целекоксибу, диклофенаку та ібупрофену у відомому багатоцентровому дослідженні CLASS (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study), за участі більше 8000 пацієнтів із остеоартритом і ревматоїдним артритом. Частота небажаних побічних ефектів з боку печінки при терапії диклофенаком виявилась у 4,7–5,3 раза вищою, ніж при терапії целекоксибом чи ібупрофеном [12].

Для діагностики можливого ураження печінки при прийомі НПЗП необхідно насамперед ретельно і цілеспрямовано зібрати медикаментозний анамнез, у тому числі про препарати, які застосовувалися для самолікування. Чимало пацієнтів, завдяки широкій рекламі, ставляться до деяких НПЗП як до харчових добавок і не вважають за необхідне довести до відома свого лікаря інформацію про вживання препарату цієї групи. Крім того, багато хворих рекомендують ці препарати своїм друзям і близьким, вважаючи на їх ефект, а не на безпечність.

Слід звернути увагу на наявність часового зв'язку між прийомом препарату і появою ознак ураження, а також динаміку стану після відміни препарату.

Для оцінки причинно-наслідкового зв'язку між прийомом препарату і виникненням ураження печінки рекомендують застосовувати шкалу CIOMS/RUCAM (Council for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method) [27]. Ця шкала враховує проміжок часу від початку прийому препарату до початку реакції, фактори ризику, динаміку стану пацієнта після відміни препарату, супутню медикаментозну терапію, виключення причин, не пов'язаних із при-

йомом лікарського засобу, інформацію про гепатотоксичність препарату (причому не лише в інструкції до препарату, але й у різних публікаціях), відповідь на повторне призначення препарату. Принцип застосування шкали полягає в додаванні балів за вказаними вище критеріями. Цей алгоритм є стандартним інструментом для визначення можливої гепатотоксичності препаратів, у тому числі НПЗП, і на сьогодні визнаний найнадійнішим, порівняно з іншими шкалами, при діагностиці медикаментозного ураження печінки.

Оскільки специфічні діагностичні тести медикаментозного ураження печінки НПЗП на сьогодні відсутні, необхідно проводити ретельні клініко-лабораторні, інструментальні, а за можливості й морфологічні дослідження з метою виключення інших захворювань печінки.

Тактика лікування пацієнтів із НПЗП-індукованим ураженням печінки полягає у відміні НПЗП, дотриманні дієти та обмеженні фізичного навантаження, призначенні гепатопротекторів, вітамінів, антиоксидантів і спостереженні за динамікою печінкових функціональних тестів.

Відміна препарату-винуватця, як правило, не тільки сприяє швидкому покращенню клініко-лабораторних показників, а й підтверджує медикаментозну етіологію процесу. Однак на практиці відмінити препарат, який викликав медикаментозне ураження печінки, не завжди вдається через неможливість заміни при лікуванні основного захворювання. До того ж, виділити препарат-винуватець у складі комплексної терапії не завжди можливо. Необхідно також виключити вживання алкоголю та, за можливості, відмінити прийом інших гепатотоксичних лікарських засобів.

Особливо ретельно слід здійснювати вибір НПЗП у таких ситуаціях [1]:

- пацієнтам з ревматичними і неврологічними захворюваннями (ризик підвищується паралельно з тривалістю прийому);
- в ортопедичній і стоматологічній практиці (висока інтенсивність болю, комбінована чи високодозова терапія);
- пацієнтам, які зловживають алкоголем (очікується підвищений ризик розвитку печінкової недостатності, особливо при прийомі парацетамолу (навіть при застосуванні його у дозі менше 4 г на добу) [29]);
- поліморбідним пацієнтам (ризик формування медикаментозних взаємодій, одночасний прийом інших потенційно гепатотоксичних препаратів (наприклад, амоксициліну/клавуланату, фенобарбіталу, ізоніазиду тощо), унаслідок чого гепатотоксичність НПЗП може підвищуватись у 6–9 разів) [28];
- при серцево-судинних захворюваннях в анамнезі (необхідно враховувати паралельний прийом аспірину в малих дозах, обмеження застосування препаратів коксибів (целекоксиб, еторикоксиб) з огляду на підвищення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень [15]);
- при стеатозі печінки та метаболічному синдромі (сприяють гепатотоксичності НПЗП [10]).

Проводиться синдромальна терапія, спрямована на дезінтоксикацію, корекцію водно-електролітних порушень, стабілізацію гемодинаміки. Зокрема, при вираженій жовтяниці та інтоксикації показана інфузійна терапія розчинами кристалоїдів із застосуванням ентеросорбентів [18].

При розвитку фульмінантної печінкової недостатності та гепаторенального синдрому летальність досягає 80 %, незважаючи на проведення інтенсивної посиндромної терапії із залученням екстракорпоральної детоксикації. Глюкокортикостероїди можуть бути призначені при виразній імуніалергічній природі гепатотоксичності, за наявності ознак активного запального процесу в печінці, однак їх ефективність не доведена у контрольованих дослідженнях. Теоретично вони можуть бути застосовані у пацієнтів з позитивним антинуклеарним фактором або при вірусній етіології хронічного дифузного захворювання печінки, яке передувало НПЗП-ураженню. У будь-якому випадку клінічно значимого НПЗП-індукованого ураження печінки необхідні контроль і корекція системи гемокоагуляції. Практично всі дослідники виникнення гострої печінкової недостатності внаслідок терапії НПЗП вважають прямим показанням до невідкладної трансплантації печінки як єдиного ефективного лікувального заходу, здатного зберегти хворому життя.

Рекомендації щодо раціонального застосування НПЗП [1, 3]:

- оскільки ризик гепатотоксичних реакцій залежить від тривалості застосування НПЗП, курс лікування повинен бути настільки коротким, наскільки це можливо в конкретній клінічній ситуації;
- слід уникати застосування високих доз НПЗП та їх нераціональних комбінацій. Підвищення ефективності може бути досягнуто шляхом паралельного призначення засобів із інших фармакологічних груп з анальгетичною активністю (наприклад, протиепілептичних препаратів, опіоїдних анальгетиків тощо);
- застосування потенційно гепатотоксичних НПЗП має розглядатися тільки як друга лінія терапії, за умови підтвердження непереносимості інших, більш безпечних препаратів цієї групи; при цьому курс лікування має бути обмежений строком не більше 14 днів.

Для профілактики уражень печінки, викликаних НПЗП, необхідно дотримуватись інструкції із застосування препаратів; призначати препарати з урахуванням показань, медикаментозних взаємодій і у відповідності з принципом раціональної доцільності; не призначати лікарські засоби, до яких у анамнезі спостерігалась несприятлива реакція; надавати перевагу препаратам без вираженої гепатотоксичності за наявності у пацієнта факторів ризику медикаментозного ураження печінки; моніторувати побічні ефекти препаратів із встановленою гепатотоксичністю (досліджувати вміст аланінової та аспарагінової трансаміназ, лужної фосфатази щомісяця у перші 6 місяців лікування) [6].

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Драпкина О. М. Стратегия снижения риска повреждения печени у пациентов, получающих нестероидные противовоспалительные средства / О. М. Драпкина, Я. И. Ашихмин // Эффективная фармакотерапия. Ревматология. Травматология. Ортопедия. – 2011. – № 1. – С. 44–48.
2. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство (пер. с англ.) / под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. – М.: Гэотар-Медицина, 1999. – 864 с.
3. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации / А. Е. Каратеев, Е. Л. Насонов, В. Т. Ивашкин [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 56 (Прил. 1). – С. 1–29.
4. A comprehensive study of the association between drug hepatotoxicity and daily dose, liver metabolism and lipophilicity using 975 oral medications / Z. Weng, K. Wang, H. Li [et al.] // Oncotarget. – 2015. – Vol. 6 (19). – P. 17031–17938.
5. Aithal G. P. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity / G. P. Aithal, C. P. Day // Clin. Liver Dis. – 2007. – Vol. 11 (3). – P. 563–575.
6. Aithal G. P. Pharmacogenetic testing in idiosyncratic drug-induced liver injury: current role in clinical practice / G. P. Aithal // Liver Int. – 2015. – Vol. 35 (7). – P. 1801–1808.
7. Björnsson E. S. Hepatotoxicity by drugs: the most common implicated agents / E. S. Björnsson // Int. J. Mol. Sci. – 2016. – Vol. 17 (2). – P. 224.
8. Björnsson E. S. Review article: drug-induced liver injury in clinical practice / E. S. Björnsson // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2010. – Vol. 32. – P. 3–13.
9. Celecoxib-induced Liver Injury: Analysis of Published Case Reports and Cases Reported to the Food and Drug Administration / P. K. Mukthinuthalapati, R. J. Fontana, R. Vuppalanchi [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2018. – Vol. 52 (2). – P. 114–122.
10. Clinical course and outcomes of drug-induced liver injury: nimesulide as the first implicated medication / A. Licata, V. Calvaruso, M. Cappello [et al.] // Dig. Liver Dis. – 2010. – Vol. 42. – P. 143–148.
11. Day R. O. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) / R. O. Day, G. G. Graham // BMJ. – 2013. – Vol. 346. – f3195.
12. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study / F. E. Silverstein, G. Faich, J. L. Goldstein [et al.] // JAMA. – 2000. – Vol. 284 (10). – P. 1247–1255.
13. Harirforoosh S. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications / S. Harirforoosh, W. Asghar, F. Jamali // J. Pharm. Sci. – 2013. – Vol. 16 (5). – P. 821–847.
14. Hawkey C. J. COX-1 and COX-2 inhibitors / C. J. Hawkey // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 15 (5). – P. 801–820.
15. Hepatotoxicity induced by coxibs: how concerned should we be? / F. Bessone, N. Hernandez, M. G. Roma [et al.] // Expert Opin. Drug Saf. – 2016. – Vol. 15 (11). – P. 1463–1475.
16. Lacroix I. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced liver injury: a case-control study in primary care / I. Lacroix, M. Lapeyre-Mestre, H. Bagheri // Fundamental & Clinical Pharmacology. – 2004. – Vol. 18. – P. 201–206.
17. Liver injury from nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States / P. A. Schmeltzer, A. S. Kosinski, D. E. Kleiner [et al.] // Liver Int. – 2016. – Vol. 36 (4). – P. 603–609.
18. Mohankumar N. Drug-induced liver injury: diagnosing (and treating) it early / N. Mohankumar, P. Ranjan, A. Kumari // J. Fam. Pract. – 2015. – Vol. 64 (10). – P. 634–644.
19. Nimesulide-induced hepatotoxicity: A systematic review and meta-analysis / J. Kwon, S. Kim, H. Yoo [et al.] // PLoS One. – 2019. – Vol. 14 (1). – P. e0209264.
20. O'Connor N. Hepatocellular damage from non-steroidal anti-inflammatory drugs / N. O'Connor, P. I. Dargan, A. L. Jones // Q. J. Med. – 2003. – Vol. 96. – P. 787–791.
21. Pharmacoeconomics of non-steroidal anti-inflammatory drugs / N. Moore, M. Duong, S. E. Gulmez [et al.] // Therapie. – 2019. – Vol. 74 (2). – P. 271–277.
22. Reuben A. Acute Liver Failure Study Group. Drug-induced acute liver failure: results of U.S. multicenter, prospective study / A. Reuben, D. G. Koch, W. M. Lee // Hepatology. – 2010. – Vol. 52(6). – P. 2065–2076.
23. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy / M. Donati, A. Conforti, M. Lenzi [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2016. – Vol. 82 (1). – P. 238–248.
24. Risks of cardiovascular disease and beyond in prescription of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / M. A. Rane, A. Giti, B. Fiedler [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. – 2020. – Vol. 25 (1). – P. 3–6.
25. Sriutha P. Hepatotoxicity of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials / P. Sriutha, B. Sirichanchuen, U. Permsuwan // Int. J. Hepatol. – 2018. – Vol. 15. – P. 525–526.
26. Systematic review: ibuprofen-induced liver injury / M. E. Zoubek, M. I. Lucena, R. J. Andrade [et al.] // Aliment Pharmacol. Ther. – 2020. – Vol. 51(6). – P. 603–611.
27. Teschke R. Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury (DILI) and Herb-Induced Liver Injury (HILI): Diagnostic Algorithm Based on the Quantitative Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) / R. Teschke, G. Danan // Diagnostics (Basel). – 2021. – Vol. 11 (3). – P. 458.
28. Unzueta A. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity / A. Unzueta, H. E. Vargas // Clin. Liver Dis. – 2013. – Vol. 17(4). – Vol. 643–656.
29. Verma S. Diagnosis, management and prevention of drug-induced liver injury / S. Verma, N. Kaplowitz // Gut. – 2009. – Vol. 58. – P. 1555–1564.

Резюме

Лекарственные поражения печени, связанные с применением нестероидных противовоспалительных препаратов

Т. М. Бенца

Национальный университет здравоохранения Украины имени П. А. Шуплика, Киев, Украина

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – эффективные лекарственные средства, которые широко применяются в клинической практике. НПВП – это обратимые ингибиторы циклооксигеназы, которые в основном используются для облегчения симптомов ревматологической, травматической, инфекционной или эпизодической боли. Вместе с тем, при назначении НПВП необходимо учитывать факторы риска развития побочных эффектов.

Лекарственные поражения печени, связанные с применением НПВП, не имеют каких-либо специфических проявлений и охватывают симптомы, которые встречаются при разнообразных поражениях печени, от бессимптомного повышения трансаминаз до развития фульминантной печеночной недостаточности. Необходимость ранней диагностики, трудный дифференциально-диагностический поиск, отсутствие специфических лабораторных тестов делают данную патологию достаточно сложной для практикующего врача. Лечение базируется на отмене НПВП, вызвавшего поражение печени, и назначении симптоматической терапии. Профилактические мероприятия сводятся к соблюдению дозы, кратности, путей введения препарата, отсутствию полипрагмации, тщательному сбору лекарственного анамнеза, анализу факторов риска перед назначением лекарственного препарата и наблюдению за пациентом в динамике.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, нестероидные противовоспалительные препараты

Summary

Drug-induced liver injury associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs

T. M. Bentsa

Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) are effective drugs used widely in clinical practice. NSAIDs are reversible inhibitors of cyclo-oxygenase, mainly used for the symptomatic relief of pain, whether rheumatologic, traumatic, infectious or episodic. However, the appointment of NSAIDs must be considered risk factors for side effects.

Drug-induced liver injury associated with the use of NSAIDs does not have any specific manifestations and covers the symptoms that occur in a variety of liver lesions, from asymptomatic increase in transaminases to the development of fulminant liver failure. The need for early diagnosis, a difficult differential diagnostic search, and the absence of specific laboratory tests make this pathology quite difficult for a practicing physician. Treatment is based on the abolition of NSAIDs, which caused liver damage, and the appointment of symptomatic therapy. Preventive measures are reduced to compliance with the dose, multiplicity, ways of drug administration, the absence of polypragmasia, careful collection of medical history, analysis of risk factors before prescribing a drug and monitoring the patient in the dynamics.

Key words: drug-induced liver injury, nonsteroidal antiinflammatory drugs