

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ПРИЕМЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ И ОСТЕОАРТРИТОМ

¹Михневич Э.А., ¹Рагвенева Т.Г., ²Головка Т.Г., ²Мертвецов Е.А.

¹Учреждение образования «Белорусский государственный
медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

²Учреждение здравоохранения «11-я городская клиническая больница»,
г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются наиболее частыми лекарственными средствами (ЛС), применяемыми для купирования боли и воспаления в ревматологии, в то же время это вторая по частоте группа ЛВ, приводящих к развитию лекарственно индуцированных поражений печени (ЛИПП) после антибактериальных препаратов.

Цель: определить тяжесть и варианты ЛИПП у пациентов с подагрой и остеоартритом при применении НПВС.

Материалы и методы. Исследование моноцентровое, наблюдательное, ретроспективное. Выполнено в период с 2012-01-01 по 2020-12-31 в

ревматологическом отделении УЗ «11-я городская клиническая больница» г. Минска. В исследование включены 416 пациентов с подагрическим артритом (ПА) (АКР, 1977) и 554 пациента с остеоартритом (ОА). Критерии включения в исследование: исходно нормальный уровень АлАТ сыворотки крови (до 35 ед/л — женщины, до 40 ед/л — мужчины), применение НПВС в качестве противовоспалительного средства. Критерии исключения: исходно повышенный уровень аминотрансфераз, наличие известного хронического заболевания печени в анамнезе; уровень АлАТ в сыворотке крови на фоне лечения в диапазоне от 1–2 норм. Степень тяжести ЛИПП определялась согласно классификационным критериям ЛИПП, по возрастанию уровня АлАТ крови > 2 верхнего предела нормы (ВПН), что трактовалось как минимальная степень, > 3 ВПН — слабая степень, > 5 ВПН — умеренная степень и > 10 ВПН — тяжелая степень цитолиза. Пациенты с ЛИПП при ПА составили 21,9 % (n=91) и при ОА 3,1% (n=17).

Тип ЛИПП определен в соответствии с рекомендациями EASL, 2019. Так определен показатель R (отношение активности АлАТ (кратность ВПН) к щелочной фосфатазе (ЩФ)). Повреждение печени оценивалось как гепатоцеллюлярное, когда АлАТ (ВПН)/ЩФ (ВПН) ≥ 5 ; холестатическое, когда ЩФ (ВПН)/АлАТ (ВПН) ≤ 2 ; смешанное, когда R ≥ 5 АлАТ (ВПН)/ЩФ (ВПН) ≤ 2 . Для оценки причинно-следственных взаимосвязей была применена обновленная шкала RUCAM.

Результаты. В группе пациентов с ПА и ЛИПП (n=91) наблюдались следующие уровни повышения концентрации АлАТ крови: у 73,6% (n=67) от 2 до 3 ВПН; у 20,9% (n=19) — от 3 до 5 ВПН; у 5,5% (n=5) пациентов — более 5 ВПН. Достоверно чаще мы наблюдали минимальный цитолиз, чем более тяжелые варианты гепатотоксичности: $p < 0,05$ для всех пропорций. Среди пациентов с ЛИПП у 80 пациентов выявлен гепатоцеллюлярный, у 11 — смешанный тип ЛИПП.

В группе пациентов с ОА наблюдались следующие степени ЛИПП: у 73,6% (n=9) от 2 до 3 ВПН; у 20,9% (n=5) — от 3 до 5 ВПН; у 5,5% (n=5) пациентов — более 5 ВПН, у 1 пациента — > 10 ВПН. Только у 1 пациента обнаружен гепатоцеллюлярный вариант, у остальных — смешанный вариант ЛИПП. Во всех случаях причинным НПВС был диклофенак, в 3 — в комбинациях с другими НПВС. Доли пациентов в группах подагры и НПВС в дозах выше средних терапевтических мало отличались ($p > 0,05$).

При проведении сравнения между ПА и ОА, при ПА пациенты были моложе ($p < 0,001$), с преобладанием мужчин 85, с рискованным типом употребления алкоголя накануне атаки ($p < 0,001$) и ожирением у 43 пациентов. При ОА пациенты были чаще женского пола — 11, имели больше коморбидных патологий (сахарный диабет — 7, ИБС и АГ — по 15, у всех избыток массы тела, у 12 — ожирение).

Выводы. При ПА доля пациентов (21,9%) с ЛИПП на фоне приема НПВС была выше, чем при ОА (3,1%). Гепатоцеллюлярный вариант ЛИПП при ПА был доминирующим — 87,9%, при ОА — смешанный — 96%. По-видимому, формирование того или иного варианта ЛИПП при применении НПВС зависит не столько от свойств самого лекарственного средства, сколько от основного заболевания, гендерных отличий, коморбидности и др.