

Гепатотоксичність та шляхи її подолання при застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) – одна з найбільш відомих і добре вивчених груп лікарських засобів (ЛЗ). Продукти рослинного походження, що містять НПЗП (саліцилати), використовувалися як жарознижувач із давніх часів.

Історія НПЗП – це історія величезної праці, успіхів і невдач, надій і розчарувань багатьох поколінь хіміків і фармацевтів, лікарів різних спеціальностей. Початком широкого застосування НПЗП у медичній практиці як ЛЗ з науково доведеною ефективністю слід вважати 1874 р., коли в журналі Lancet було опубліковано статтю А. Mayers, присвячену оцінці ефективності екстракту кори верби (саліцину) при лікуванні гострої ревматичної лихоманки. Протягом 130 років галузь клінічного застосування НПЗП постійно збільшувалася, і на сьогодні вони є препаратами, які найбільш широко використовуються.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), близько 20% населення нашої планети регулярно приймають НПЗП. Відповідно до принципів фармакотерапії ревматичних хвороб, НПЗП рекомендовані робочою групою Асоціації ревматологів України при патології серцево-судинної системи, кістково-м'язової та сполучної тканини. Основними показаннями до медичного застосування препаратів вказаного класу при ревматичних хворобах є провідний больовий та суглобовий синдроми.

Унаслідок широкого, а нерідко й неконтрольованого застосування НПЗП незалежно від хімічної належності (табл. 1) можуть викликати різноманітні побічні реакції з боку різних систем організму. Спектр побічних реакцій НПЗП досить широкий: від незначних неспецифічних симптомів у вигляді легкого запаморочення та шлунково-кишкових розладів до фатальних ускладнень (тромбоцитопенія, шлунково-кишкова кровотеча, гостра енцефалопатія, апластична анемія, жовтяниця тощо).

При цьому основною негативною рисою всіх НПЗП є високий ризик розвитку побічних реакцій з боку органів травлення. У 30-40% пацієнтів, які приймають НПЗП, відзначають диспепсичні розлади, у 10-20% – ерозії і виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, у 2-5% – кровотечі та перфорації.

Медикаментозні ураження печінки вивчаються вже понад 60 років, вони становлять близько 10% від усіх побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням ЛЗ, у США є причиною 2,5-3% усіх випадків гострої форми жовтяниці (в Європі цей показник дещо вищий і сягає 3-4%).

Практично всі сучасні НПЗП (незалежно від циклооксигеназної селективності) здатні виявляти гепатотоксичний вплив, виражений різною мірою. Токсичний ефект відносно печінки виявляється у 1-5% пацієнтів; при цьому серйозні (клінічно виражені) гепатотоксичні реакції відзначаються значно рідше – 1-2 випадки на 10 тис. хворих на рік, які регулярно приймають НПЗП. Незважаючи на те що відносний ризик клінічно значущого ураження печінки внаслідок застосування НПЗП відносно невисокий, наслідки НПЗП-індукованого uszkodження печінки можуть бути дуже серйозними (зокрема, розвиваються фульмінантна печінкова недостатність і гепаторенальний синдром). Мішенню токсичної дії можуть бути гепатоцити (некроз), жовчні протоки і каналці (холестаза) або синусоїдальні клітини (ендотелії, жировмісні клітини).

За результатами багатьох досліджень, які ґрунтуються на популяційному аналізі та оцінці спонтанних повідомлень про клінічні спостереження, ця патологія найчастіше розвивається на тлі прийому суліндаку, диклофенаку та німесуліді (за деякими даними –

ібупрофену), рідше – при використанні цефекоксиду і мелоксикаму.

Проведений у 2004 р. детальний аналіз випадків госпіталізації хворих із тяжким ураженням печінки, які систематично застосовували НПЗП, показав, що за попереднє десятиліття їх кількість збільшилася від 3,1 до 23,4 на 100 тис. хворих на рік. Ризик виникнення токсичних уражень печінки у пацієнтів, які систематично приймають НПЗП, порівняно з особами, які застосовували їх у минулому, становить 4,8 і 8,6 випадків на 100 тис. осіб на рік відповідно.

Повідомлення про виникнення гострої печінкової недостатності, пов'язаної із застосуванням бромфенаку, призвело до його відкликання з продажу в 1998 р. Застосування німесуліді було припинено в Фінляндії, Іспанії та інших країнах у зв'язку з його гепатотоксичністю. Із застосуванням луміракоксибу, селективного інгібітору циклооксигенази-2, було пов'язане виникнення тяжкого ураження печінки – 6,39 випадків на 100 тис. осіб, які його застосовували.

Генетична схильність до прояву гепатотоксичних властивостей медикаментів визначається дефектами структури або кількості генів, які беруть участь у метаболізмі лікарських речовин, що призводить до особливої біотрансформації ЛЗ в осіб з наявністю індивідуальної чутливості до препарату. Печінка відіграє важливу роль у метаболічних перетвореннях більшості ЛЗ, для прояву фармакологічної активності або виведення яких потрібна біотрансформація. Більшість НПЗП проходить етап біотрансформації з утворенням небезпечних метаболітів саме в печінці. Подальше виснаження запасів глутатіону призводить до накопичення вільних радикалів та ініціації перекисного окислення ліпідів, що відіграє вирішальну роль у некрозі гепатоцитів при хронічному отруєнні.

Вивчення мінливості метаболізму диклофенаку та дослідження ролі поліморфізму генів, які кодуєть ферменти та транспортери, що метаболізують препарати, показало, що підвищені рівні реактивних метаболітів можуть призвести до зростання концентрації білка, який зв'язує диклофенак, а згодом – і до гепатотоксичних ефектів. Так, у визначенні сприйнятливості до токсичних уражень UGT2B7*2 алель, яка пов'язана з підвищенням активності ферменту, зумовлює восьмиразове зростання ризику токсичного ураження диклофенаком.

Як свідчать дані літератури та наші власні спостереження, НПЗП-асоційовані гепатопатії значно частіше розвиваються на тлі тривалого прийому НПЗП у високих дозах, у хворих із супутніми захворюваннями гепатобіліарної системи, метаболічними порушеннями, особливо в разі поєданого застосування НПЗП з іншими гепатотоксичними препаратами, вживанням алкогольних напоїв.

Поняття гепатотоксичності включає істинну (властиву ЛЗ) токсичність, яка залежить від його дози і тривалості застосування, та ідіосинкразію. Перша – це результат властивих цьому препарату механізмів дії, водночас як друга є наслідком індивідуальної схильності.

Основними патогенетичними механізмами розвитку НПЗП-гепатопатій є:

- ураження мітохондрій гепатоцитів унаслідок блокади ферментних систем циклу Кребса і роз'єднання окисного фосфорилування, що призводить до енергетичного голодування клітин і накопичення недоокислених продуктів метаболізму. При цьому запускається універсальний патофізіологічний механізм ушкодження, пов'язаний із синтезом активних форм кисню, вільних радикалів і продуктів перекисного окислення ліпідів – оксидативний стрес;

- блокада фосфодіестерази IV, що призводить до підвищення внутрішньоклітинної концентрації циклічного аденозинмонофосфату та сприяє зміні активності ферментів гепатоцитів, відповідальних за біотрансформацію молекулу препарату, і тим самим зумовлює накопичення токсичних метаболітів НПЗП;

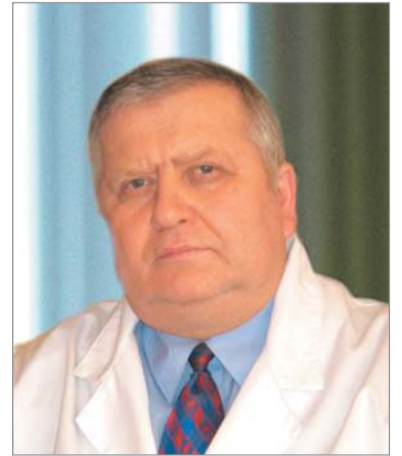
- порушення екскреції жовчі внаслідок утворення комплексів із жовчаними кислотами і ентеропечінкової рециркуляції НПЗП, що призводить до прогресуючого накопичення реактивних лікарських метаболітів у гепатоцитах та індукції холестазу;

- імунологічні порушення, пов'язані з розвитком локальних алергічних реакцій (за типом гіперчутливості). Роль гаптенів можуть виконувати комплекси токсичних метаболітів НПЗП і структурних білків гепатоцитів;

- НПЗП-ентеропатії: НПЗП чинять негативний вплив на епітеліальні клітини тонкого кишечника, підвищуючи їх проникність і сприяючи бактеріальній контамінації тонкого кишечника, що викликає вторинне локальне запалення. Цитокіни (зокрема фактор некрозу пухлини – TNF), що виробляються клітинами, які беруть участь у запальній відповіді, надходять гематогенним шляхом до печінки і можуть викликати ушкодження гепатоцитів;

- гіпоальбумінемія (у нормі НПЗП майже повністю зв'язуються з альбумінами, а збільшення їх вільної фракції може підвищувати токсичність препаратів).

Механізми НПЗП-асоційованого ураження печінки мають відмінності від інших побічних ефектів цієї групи препаратів. Селективні НПЗП у багатьох дослідженнях виявляються такими ж гепатотоксичними, як і неселективні. Відзначаються окремі варіації за різними препаратами, проте чіткої залежності немає.



А.С. Свінцицький

Так, диклофенак частіше викликає змішаний цитолітично-холестатичний гепатит, суліндак – холестатичний або цитолітично-холестатичний гепатит, АСК (у високих дозах) може спричинити помірний цитоліз або мікровезикулярний стеатоз (табл. 2).

Унаслідок прямої гепатотоксичності можливої розвитку некрозу, стеатозу і холестазу. При ідіосинкратичних реакціях частіше визначаються холестази і некроз або некроз і стеатоз. НПЗП сприяють затримці рідини та призводять до розвитку порушень функції печінки за рахунок пригнічення синтезу простагландинів.

До характерних уражень печінки належать:

- жирова дистрофія гепатоцитів; осередки колікваційного некрозу навколо центральних вен із зональним некрозом – ураженням 3-ї зони ацинусів (центролобулярних, перивенулярного), що зумовлено високою метаболічною активністю цієї зони і підвищенням вироблення токсичних метаболітів, зокрема при прийомі парацетамолу;

- запальний інфільтрат зі значною кількістю еозинофільних лейкоцитів;

- гранульоми, що не мають специфічної будови;

- ураження жовчовивідних шляхів і дистрофічні зміни їх епітелію;

- холестази у перипортальних відділах часточок;

- перебудова структури печінки з утворенням помилкових часточок переважно монолобулярного типу, розділених фіброзними септами.

Частота і характер гепатотоксичності НПЗП представлені в таблиці 3.

До факторів ризику НПЗП-індукованого uszkodження печінки належать стать пацієнта (жінки хворіють частіше, ніж чоловіки), вік (понад 65 років, наявність хронічного аутоімунного захворювання, хронічного дифузного захворювання печінки, зниження функції нирок, гіпоальбумінемія, терапія НПЗП у високих дозах, наявність хронічного захворювання, що потребує прийому НПЗП, поліпрагмація).

За даними І. Ласгоїх та співавт., ушкодження печінкової паренхіми внаслідок прийому НПЗП може виникати у різний часовий

Класифікація	Хімічна будова
I. Похідні арилкарбонових кислот	1) похідні саліцилової кислоти (ацетилсаліцилова кислота – АСК, натрію саліцилат, саліциламід, метилсаліцилат та ін.); 2) похідні антранілової кислоти (мефенамова, флуфенамова, меклофенамова кислоти та ін.).
II. Похідні арилалканових кислот	1) похідні фенілоцтової кислоти (алклофенак, диклофенак); 2) похідні арилпропіонової кислоти (ібупрофен, фторбіпрофен, кетопрофен, напроксен, фенпрофен); 3) похідні гетероарилцтової кислоти (толметин, фенклозінова кислота); 4) похідні індол- та інденоцтової кислоти (індометацин, суліндак, індоксол); 5) похідні бензоксазолу (беноксапрофен).
III. Похідні піразолону і піразолідону	антипірін, амідопірін, метамізол, бутадіон (фенілбутазон), оксифенілбутазон, кетопрофенбутазон, азапропазон, фепразон, трибузон
IV. Різні	проквазон, дифталон, піроксикам

Хімічні групи	Типи ураження	Особливості ураження
Саліцилати: • АСК	Гепатоцелюлярний	Ризик розвитку синдрому Рея залежить від дози. Виявляється у дітей. Належить до мітохондріальних цитопатій
Піразолонові: • фенілбутазон	Холестатичний	Частіше імунологічний тип ураження з лихоманкою, висипом і еозинофілією
Індольні: • індометацин; • суліндак	Гепатоцелюлярний Холестатичний Змішаний	Співвідношення частоти виникнення серед жінок і чоловіків – 3:1 Найчастіше у віці понад 50 років Зазвичай виникають у перші 3 тиж лікування
Пропіононі: • ібупрофен; • кетопрофен; • напроксен	Гепатоцелюлярний Холестатичний	Гепатотоксичний ефект спостерігається при тривалому прийомі препарату у дозах, вище терапевтичних
Оксиками: • піроксикам	Гепатоцелюлярний	Можливий розвиток тяжкого гепатиту, який призводить до летального випадку
Арилоцтова кислота: • диклофенак	Гепатоцелюлярний	Ураження печінки можуть бути тяжкими і навіть фатальними, виникають у проміжку від 1 тиж до 11 міс

