

Изменение функции печени у больных спондилоартритами, длительно принимавших нестероидные противовоспалительные препараты: результаты 10-летнего проспективного исследования ПРОГРЕСС

Ребров А.П., Гайдукова И.З., Апаркина А.В., Хондкарян Э.В., Акулова А.И.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия
410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Длительное назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) требует повышенного внимания к безопасности лечения, в том числе в отношении функции печени.

Цель исследования – оценка изменения функции печени у больных спондилоартритами (SpA), регулярно длительно применявших НПВП. **Пациенты и методы.** Проведен анализ данных, полученных в ходе 10-летнего проспективного когортного одноцентрового исследования, посвященного изучению функционального статуса, активности и сопутствующей патологии (включая заболевания желудочно-кишечного тракта) у пациентов со SpA (ПРОГРЕСС). Проанализированы данные 363 больных SpA, наблюдавшихся в течение 10 лет, регулярно длительно принимавших НПВП. Анализировали произошедшие за 10 лет изменения уровня печеночных ферментов, число отмен лечения НПВП по причине стойкого повышения уровня печеночных ферментов и число назначений гепатопротекторов.

Результаты. За 10 лет у 18 больных SpA из-за повышения уровня печеночных ферментов (≥ 3 норм) был прерван прием НПВП, за это время такое же повышение уровня ферментов отмечено у 2 здоровых лиц ($\chi^2=1,39$, $p=0,2$). Относительный риск нарушения функции печени у пациентов со SpA по сравнению со здоровыми составил 1,19 (95% ДИ 1,009–1,405), отношение шансов – 2,9 (95% ДИ 0,65–12,95). Не отмечено повышения риска отмены НПВП для отдельных препаратов, включая нимесулиды ($\chi^2=0,03$, $p=0,85$), частота назначения гепатопротекторов оказалась максимальной для диклофенака натрия, ибупрофена, нимесулида и кетопрофена.

Выводы. Регулярный длительный (до 10 лет) прием НПВП при SpA ассоциируется с отменой лечения из-за повышения уровня печеночных ферментов у 1 из 10 больных. Максимальная частота отмен НПВП вследствие стойкого повышения уровня печеночных ферментов отмечается через 6–8 лет их регулярного приема, поэтому длительная терапия НПВП требует постоянного мониторинга печеночной безопасности. Прием препаратов нимесулида в долгосрочной перспективе не ассоциируется с большей частотой их отмен из-за ухудшения функции печени по сравнению с другими НПВП. Пациентам, принимающим нимесулид, гепатопротекторы назначаются реже, чем пациентам, получающим диклофенак натрия или ибупрофен, и чаще, чем пациентам, принимающим мелоксикам. В большинстве случаев назначение гепатопротекторов на фоне приема НПВП не требует отмены противовоспалительной терапии.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; гепатотоксичность; безопасность; нимесулид.

Контакты: Андрей Петрович Ребров; andreyrebrov@yandex.ru

Для ссылки: Ребров А.П., Гайдукова И.З., Апаркина А.В. и др. Изменение функции печени у больных спондилоартритами, длительно принимавших нестероидные противовоспалительные препараты: результаты 10-летнего проспективного исследования ПРОГРЕСС. Современная ревматология. 2016;10(4):21–27.

Liver function changes in patients with spondyloarthritis taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs over a long period: Results of a 10-year PROGRESS prospective study

Rebrov A.P., Gaydukova I.Z., Aparkina A.V., Khondkarian E.V., Akulova A.I.

*V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia
112, Bolshaya Kazachya St., Saratov 410012*

Long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) claims greater attention to the safety of treatment, including to liver function.

Objective: to assess liver function changes in patients with spondyloarthritis (SpA) taking NSAIDs regularly over a long period.

Patients and methods. The data obtained during a 10-year PROGRESS prospective single-center cohort study of functional status, activity, and comorbidity (including gastrointestinal tract diseases) in patients with SpA were analyzed. The data of 363 SpA patients receiving NSAIDs regularly over a long period and followed up for 10 years were also explored. The changes that had occurred over a decade in the liver enzyme

levels, the number of discontinued NSAID treatments because of a persistent increase in liver enzyme levels, and the number of prescriptions of hepatoprotective agents were analyzed.

Results. For 10 years, 18 patients with SpA discontinued their NSAID intake due to elevated liver enzyme levels (≥ 3 times greater than the reference value); during that time, the same increase in enzyme levels was observed in 2 healthy individuals ($\chi^2=1.39$; $p=0.2$). In the patients with SpA as compared to the healthy individuals, the relative risk of abnormal liver function was 1.19 (95% CI, 1.009–1.405); odds ratio was 2.9 (95% CI, 0.65–12.95). There was no increased risk for discontinuation of some NSAIDs, including nimesulide ($\chi^2=0.03$, $p=0.85$), the frequency of using hepatoprotective drugs was proved to be highest for diclofenac sodium, ibuprofen, nimesulide, and ketoprofen.

Conclusion. The regular long-term (as long as 10 years) use of NSAIDs to treat SpA is associated with treatment discontinuation because of elevated enzyme levels in every 10 patients. The maximum rate of discontinuation of NSAIDs due to a persistent increase in liver enzyme levels is observed 6–8 years after their regular use, so long-term NSAID therapy requires continuous monitoring of hepatic safety. The long-term intake of nimesulide, as compared with other NSAIDs, is shown to be unassociated with the higher rate of its discontinuation because of worse liver function. Hepatoprotectors are less frequently prescribed to patients taking nimesulide than to those receiving diclofenac sodium or ibuprofen and more frequently to patients using meloxicam. In most cases, prescribing hepatoprotective agents to patients receiving NSAIDs does not require discontinuation of anti-inflammatory therapy.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; hepatotoxicity; safety; nimesulide.

Contact: Andrey Petrovich Rebrov; andreyrebrov@yandex.ru

For reference: Rebrov AP., Gaidulova IZ, Aparkina AV, et al. Liver function changes in patients with spondyloarthritis taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs over a long period: Results of a 10-year PROGRESS prospective study. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):21–27.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-21-27>

По современным представлениям, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются средствами первой линии в лечении аксиальных спондилоартритов (акс-СпА), основным представителем которых является анкилозирующий спондилит (АС) [1–3]. Большим акс-СпА НПВП назначают в максимальных дозах и длительно, что определяется способностью этих препаратов уменьшать выраженность костно-суставного ремоделирования [1–3].

С учетом длительного назначения НПВП на первый план выходят вопросы обеспечения желудочно-кишечной, почечной и сердечно-сосудистой безопасности лечения [4, 5]. Проблема желудочно-кишечной безопасности является комплексной [1–6], особого внимания здесь заслуживает предотвращение лекарственного поражения верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и печени. При анализе случаев лекарственного повреждения печени основное внимание исследователей привлекает острое поражение, в то время как нарушения ее функции при длительном приеме НПВП у пациентов, не перенесших острых поражений этого органа, изучены мало и на разнородных выборках [4–6]. Это ограничивает возможности профилактики хронического лекарственного поражения печени.

Цель исследования – изучение изменений функции печени у больных СпА, регулярно длительно применявших НПВП.

Пациенты и методы. Дизайн исследования. Настоящая работа выполнена на основании анализа данных, полученных в ходе проспективного когортного одноцентрового исследования по изучению функционального статуса, активности и сопутствующей патологии (включая заболевания ЖКТ) у пациентов со СпА, начатого в 2004 г. на базе ревматологического отделения ГУЗ «Областная клиническая больница» (Саратов) и в последующем зарегистрированного как «ПРОГраммa монитoРинга активности и функционального статуса пациeнтов со Спондилоартритами в Сара-

товской области (ПРОГРЕСС) – проспективное когортное одноцентровое исследование».¹

С 2004 по 2016 г. в исследование было включено 676 пациентов со СпА, госпитализированных в ревматологическое отделение или консультировавшихся амбулаторно на базе этого отделения. За 10 лет наблюдения 313 пациентов выбыли из исследования в связи с потерей контакта с ними или по другим причинам, и мы оценивали данные 363 пациентов.

По материалам исследования создана открытая база данных (свидетельство Роспатент о государственной регистрации базы данных №2014620990 от 10 июля 2014 г.), на основании которой выполнены расчеты, представленные в настоящей работе.

Обследуемая популяция. В итоговый анализ включены данные пациентов с АС, соответствовавших модифицированным Нью-Йоркским критериям для АС [7], и пациентов с псориагическим артритом (ПсА), соответствовавших критериям CASPAR для ПсА (Classification Criteria of Psoriatic Arthritis, 2006) [8]. Все пациенты на момент вступления в исследование имели высокую активность заболевания (по оценке лечащего врача). Добровольцы без АС и ПсА, а также сердечно-сосудистых заболеваний составили контрольную группу.

Из 363 пациентов, наблюдавшихся в нашем центре в течение 10 лет, у 238 диагностирован АС, у 109 – ПсА; 16 пациентов соответствовали одновременно модифицированным Нью-Йоркским критериям для АС и критериям ПсА CASPAR, их данные в настоящей работе не представлены.

Все пациенты с АС и ПсА в течение 10 лет наблюдения принимали НПВП, индекс приема НПВП ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) для указанного периода составил 40 [20; 80] %, т. е. за 10 лет пациенты приняли в среднем 40% максимально возможной для данного периода суммарной дозы. При этом 35 (14,1%) больных АС получали метотрексат (МТ) 7,5–25 мг/нед, 124 (52,1%) – сульфасалазин (СУЛЬФ) 2,0–3,0 г/сут, 5 (2,1%) – лефлуно-мид (ЛЕФ) 20 мг/сут, 5 (2,1%) – комбинированную терапию

¹Регистрация на сайте www.citis.ru № 01201376830 от 09.12.2013.

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

МТ и СУЛЬФ, 54 (22,8%) – глюкокортикоиды (ГК) внутрь 7,5–10 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте. Среди больных ПсА 35 (32,1%) получали ГК внутрь 7,5–10 мг/сут, 75 (68,8%) – МТ 7,5–25 мг/нед, 24 (22%) – СУЛЬФ 2,0–3,0 г/сут, 6 (5,5%) – ЛЕФ 20 мг/сут, 5 (4,58%) – комбинированную терапию МТ и СУЛЬФ.

В течение 10 лет наблюдения число пациентов, принимавших болезнь-модифицирующие препараты, значимо не изменилось. Влияние комбинированной терапии на функцию печени не представлено, так как требует отдельного анализа. У 173 пациентов проводили исследование уровня печеночных ферментов при каждом визите к врачу, включая исходный визит (визиты 1–6).

Отдельно анализировали данные пациентов, не получавших препараты, оказывающие гепатотоксический эффект (МТ, СУЛЬФ, ЛЕФ и др.). В анализ включено 173 пациента, использовавших НПВП не менее 40 дней в году в течение 10±1,5 года. Контрольную группу составили 182 здоровых добровольца, с 32 из них был потерян контакт, 150 находились под наблюдением в течение 10 лет, у 56 имеются данные о функции печени.

Оценка функции печени, активности СпА и функционального статуса больного СпА. Для оценки функции печени в сыворотке крови больных определяли концентрацию общего белка, альбуминов, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), общего билирубина и его фракций, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ). Биопсию печени не выполняли по этическим соображениям.

Для оценки активности болезни рассчитывали индексы активности BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity

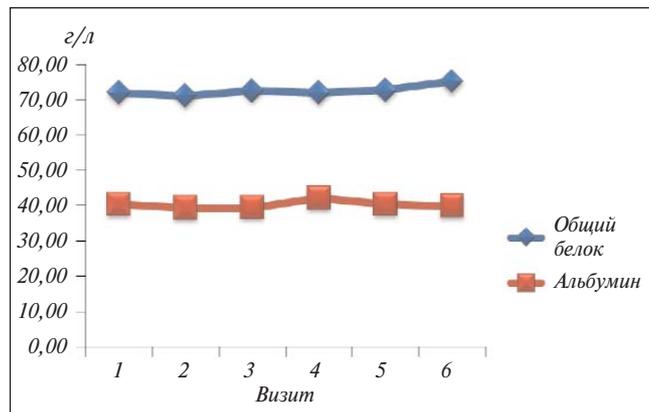


Рис. 1. Динамика концентрации альбумина сыворотки крови и общего белка в течение 10 лет (изменения концентрации незначимы, $p \geq 0,05$ для всех попарных сравнений)

Статистический анализ². Статистический анализ выполнен с применением пакетов прикладных программ Statistica SPSS17 и Statistica GraphPadPrism. Характер распределения данных оценивали графическим методом и с использованием критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка, нормальным считалось распределение при $p > 0,05$. Описание признаков, имеющих нормальное распределение, представлено в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение; для признаков с распределением, отличным от нормального, результаты представлены в виде $Me [Q_1; Q_3]$, где Me – медиана, Q_1 и Q_3 – первый и третий квартили. Для сравнения двух групп с нормальным распределением количественного признака использовали t-критерий Стьюдента для независи-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных СпА и здоровых (контрольная группа), включенных в анализ 10-летней желудочно-кишечной безопасности (данные на начало наблюдения)

Показатель	СпА (n=363)	АС (n=238)	ПсА (n=109)	Контроль (n=150)
Возраст, годы (M±SD)	40,1±14,1	40,0±11,4	40,5±10,6	39±11,2
Пол, мужчины, n (%)	253 (69,7)*,#	212 (76,25)*,#	41 (48,2)	84 (56)
Длительность заболевания, годы (M±SD)	13,9±11,2	13,7 ±10,03	14,8±14,4	–
Возраст начала заболевания, годы (M±SD)	27,1 ±11,0	26,33±10,1	29,5±13,1	–
Возраст установления диагноза, годы (M±SD)	33,9±11,5	34,8±10,8	33,4±13,6	–
Курение, n (%)	181 (49,8) *	151 (54,31)*,#	30 (35,2)	40 (26,7%)
Прием алкоголя, n (%)	0	0	0	0
ИМТ ≥30 мг/м ²	71	38	42	40

Примечание. По возрасту, длительности и возрасту начала заболевания, возрасту установления диагноза показатели всех групп сопоставимы ($p > 0,05$ для всех случаев); * - достоверные различия при сравнении с распределением лиц группы сравнения (точный критерий Фишера; $p < 0,001$); # - достоверные различия при сравнении с больными ПсА ($p < 0,001$). ИМТ – индекс массы тела.

Score), DAS 4 (Disease Activity Score), определяли СОЭ, уровень СРБ в сыворотке крови (высокочувствительным методом на аппарате Hitachi) [9–11].

мых групп (с учетом вида дисперсии признака, определенного методом Левена), парный t-тест для зависимых групп. При характере распределения данных, отличном от нор-

²Метод статистического анализа выбран авторами как оптимальный с учетом особенностей выборки пациентов (относительное число случаев назначения разных молекул НПВП при разном числе назначений гепатопротекторов с повторными назначениями одному и тому же пациенту).

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 2. Клиническая характеристика больных СпА и здоровых (контрольная группа), у которых выполнен анализ печеночных ферментов

Показатель	СпА (n=173)	Контроль (n=52)
Возраст, годы (M±SD)	39,4±11,2	38,65±10,24
Пол, мужчины, n (%)	81 (46)	16 (30)
Длительность заболевания, годы (M±SD)	11,21±10,1	–
Возраст начала заболевания, годы (M±SD)	28,1 ± 11,9	–
Возраст установления диагноза, годы (M±SD)	37,8±10,25	–
Курение, n (%)	84 (48,5)	12 (23)
Прием алкоголя, n (%)	0	0
ИМТ ≥30 кг/м ²	62 (35)	19 (36)

мального, применяли непараметрические методы: критерий Манна–Уитни, критерий Вальда–Вольфовица, критерий χ^2 , критерий Вилкоксона, критерий знаков. Сравнение частоты появления артериальной гипертензии (АГ) изучали с применением метода Мантеля–Кокса (log-rank Mantel-Cox test). Рассчитывали относительный риск (ОР) и отношение шансов (ОШ) развития нарушения функции печени для разных групп пациентов. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ [12].

Одобрение этического комитета. Исследование одобрено комитетом по этике Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского.

Результаты. Клиническая характеристика больных СпА и здоровых испытуемых, включенных в анализ желудочно-кишечной безопасности по результатам 10-летнего наблюдения, представлена в табл. 1, 2. За 10 лет 18 (10,4%) из 173 пациентов прервали прием НПВП из-за стойкого, резистентного к адекватной терапии повышения уровня печеночных ферментов в сыворотке крови (≥ 3 норм верхней границы). При этом у 2 из 52 здоровых испытуемых отмечено аналогичное изменение функции печени без установленной причины ($\chi^2=1,39$, $p=0,2$ – различия с показателями больных СпА;

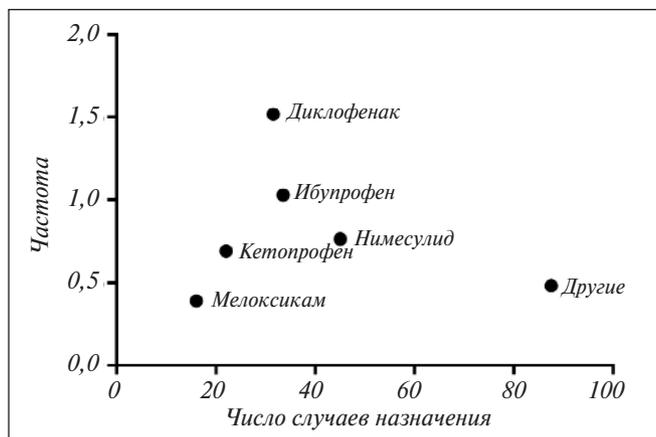


Рис.2. Назначение гепатопротекторов у пациентов, длительно принимавших НПВП (анализ Бланд–Альтмана/Михаэлис–Ментен, ratio vs average Bland Altman of Michaelis Menten)

см. табл. 2) У 4 из 56 лиц контрольной группы нарушение функции печени было вызвано наличием инфекций: вирусного гепатита С (у 2), ВИЧ (у 1), вирусного гепатита А (у 1). Все инфекции были впервые установлены в ходе исследования. Данные этих пациентов исключены из анализа. ОР нарушения функции печени у пациентов со СпА по сравнению со здоровыми составил 1,19 (95% ДИ 1,009–1,405), ОШ – 2,9 (95% ДИ 0,65–12,95). Динамика отмены НПВП в связи с гепатотоксичностью к моменту 2–6-го визита к врачу (1-й визит – исходные данные) была следующей. Ко времени 2-го визита прием НПВП прекратили 2 (1,15%) пациента, 3-го визита – 3 (1,73%), 4-го визита – 4 (2,31%), 5-го визита – 10 (5,78%) и 6-го визита – 18 (5,7%).

Интервал между визитами составлял $1,5 \pm 0,5$ года.

Изменение уровня СРБ и печеночных ферментов у больных СпА за 10 лет отражено в табл. 3 и на рис. 1.

Как показал анализ, большая часть пациентов принимали нимесулид (n=71), 73 пациента использовали другие НПВП, 29 пациентов постоянно меняли препараты и не включены в анализ. Учитывая данные о гепатотоксичности нимесулида [13], мы выполнили отдельный субанализ, сравнив изменение уровня печеночных ферментов у пациентов, принимавших нимесулид, и у пациентов, получавших другие НПВП (табл. 4). При этом не выявлено значимых различий в изменении уровня печеночных ферментов у пациентов двух групп. У пациентов, у которых НПВП были отменены из-за гепатотоксичности, не отмечено преобладания приема препаратов нимесулида: 8 пациентов принимали нимесулид, 10 – другие НПВП ($\chi^2=0,03$, $p=0,85$). Не выявлено повышения ОР и ОШ развития поражения печени на фоне приема препаратов нимесулида по сравнению с терапией другими НПВП: ОР – 0,88 (95% ДИ 0,51–1,53), ОШ – 0,8 (95% ДИ 0,29–2,16). Отдельно проанализированы случаи назначения гепатопротекторной терапии без отмены противовоспалительного лечения у пациентов, получавших НПВП. Суммарно зафиксировано 272 случая назначения гепатопротекторных препаратов (включая повторные): в 44 случаях их назначали на фоне приема нимесулида (100–200 мг/сут), в 32 – ибупрофена (600–1200 мг/сут), в 64 – диклофенака натрия (75–150 мг/сут), в 22 – препаратов кетопрофена (250 мг/сут), в 7 – мелоксикама (7,5–15 мг/сут), в 103 – других НПВП. Расчет отношения «назначение/неназначение» гепатопротекторных препаратов за 10 лет с поправкой на частоту приема препарата, выполненный с применением метода Бленда–Альтмана, показал наибольшую частоту нарушений функции печени при применении диклофенака натрия, затем в порядке убывания следуют ибупрофен, нимесулид, кетопрофен. Наименьшая частота назначения гепатопротекторной терапии отмечена при применении мелоксикама (рис. 2).

При корреляционном анализе установлена связь между уровнями ГТТП и СРБ во всех временных точках для больных СпА ($r=0,78$ и $0,66$ для исходного и конечного значений; $p < 0,01$ для всех случаев), связь между уровнем ГТТП и

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

индексом приема НПВП ($r=0,56$; $p=0,023$ для итогового значения).

Обсуждение. Нарушение функции печени при применении НПВП – серьезная проблема, особенно для пациентов, длительно принимающих противовоспалительные препараты [1–4]. Так как отказаться от назначения НПВП у больных СпА невозможно, обеспечение безопасности лечения в отношении ЖКТ выходит на первый план [3].

Настоящая работа представляется важной для изучения гепатотоксичности НПВП в реальной клинической практике, так как является одним из немногих проспективных исследований, в которое включены больные СпА, длительно и регулярно принимавшие НПВП. Исследование показало ряд существенных закономерностей. Выявленная тенденция к повышению с течением времени уровня печеночных ферментов при применении НПВП не явилась неожиданной. Вместе с тем только небольшое число пациентов (примерно 1 из 10) отказались от приема НПВП при столь долгом и регулярном лечении. Большому числу пациентов периодически назначали гепатопротекторы без отмены противовоспалительной терапии, что свидетельствует о достаточно эффективном мониторинге печеночной безопасности в реальной клинической практике.

В исследовании установлена связь между уровнем ГТП, уровнем СРБ и индексом приема НПВП. Это означает, что высокая активность СпА ассоциируется с большим приемом НПВП и большим риском нарушения функции печени.

Интересно, что в настоящем анализе нимесулид, традиционно считающийся одним из наиболее гепатотоксичных препаратов [13, 14], явился самым применяемым НПВП. Мы видим несколько причин этого. Во-первых, такой высокий процент назначения нимесулида объясняется желанием врача назначить на длительный срок препарат с достаточно высокой желудочно-кишечной безопасностью, обеспечиваемой несколькими механизмами [15, 16]. Во-вторых, это

Таблица 3. Уровень печеночных ферментов и СРБ ($M \pm SD$) у больных СпА, длительно принимавших НПВП ($n=173$), на момент I–6-го визита к врачу

Визит	СРБ, мг/л		Общий белок, г/л		Альбумин, г/л		АЛТ, ед/л		ЩФ, ед/л		ГТП, ед/л	
	нимесулид	другие НПВП	нимесулид	другие НПВП	нимесулид	другие НПВП	нимесулид	другие НПВП	нимесулид	другие НПВП	нимесулид	другие НПВП
1-й (исходные данные)	9,73±8,7	71,97±4,6	40,45±4,7	23,83±17,8	21,83±12,56	179,56±56,71	40,95±48,8					
2-й	14,10±18,96*	71,04±5,77	39,40±4,66	27,68±20,5**	23,79±13,0	156,44±41,2**	36,71±36,5					
3-й	26,72±24,9*	72,50±4,59	39,48±4,17	30,73±21,31**	24,20±51,2	159,34±22,12**	35,57±38,79					
4-й	15,68±22,8*	72,00±4,42	42,16±5,68	51,45±75,88**	40,87±41,36	174,10±44,42**	51,79±50,03**					
5-й	14,68±14,57*	72,74±4,5	40,47±4,3	40,90±39,7**	30,35±28,21	165,47±31,2**	48,47±31,88**					
6-й	8,7±7,7	75,13±2,69	39,88±4,6	38,50±27,62**	29,25±23,2	213,57±46,1**	70,57±33,3**					

Примечание. Различия с исходными показателями: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$.

Таблица 4. Уровень печеночных ферментов ($M \pm SD$) у пациентов с СпА, длительно принимающих нимесулид ($n=71$) и другие НПВП ($n=73$), на момент I–6-го визита к врачу

Визит	АЛТ, ед/л		АСТ, ед/л		ЩФ, ед/л		ГТП, ед/л	
	нимесулид	другие НПВП	нимесулид	другие НПВП	нимесулид	другие НПВП	нимесулид	другие НПВП
1-й (исходные данные)	23,83±15,5	24,50±25,5	21,83±9,9	22,30±22,4	179,56±43,3	159,56±43,7	38,50±33,7	40,95±32,1
2-й	27,68±14,2	31,10±14,4*	23,79±21,2	23,30±13,8	156,44±44,8*	155,40±51,3	34,40±42,6	36,71±45,4
3-й	30,73±13,7	30,20±13,9	24,20±17,5	34,30±26,9*	159,34±49,3	163,21±56,4	36,70±36,9	35,57±38,9
4-й	51,45±14,5**	44,80±17,9**	40,87±18,8**	39,90±31,5**	174,10±36,6	169,10±38,9	48,8±28,1*	51,79±29,6*
5-й	40,90±14,4**	42,60±21,1**	30,35±19,5*	31,40±7,7*	165,47±76,6	167,47±41,1	47,88±33,5*	48,47±33,6
6-й	38,50±14,1*	42,10±22,6**	29,25±22,2	28,60±8,9	213,57±54,4***	203,05±55,5*	68,4±31,9**	70,57±53,2*

Примечание. Различия с исходными показателями: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$, *** – $p < 0,0001$.

связано с особенностью организации и проведения нашего исследования, в которое не включены сопоставимые с нимесулидом по желудочно-кишечной безопасности препараты — коксибы [17] и амтолметина гуацил³ (в 2004–2006 гг. указанные лекарственные средства не могли быть назначены, так как отсутствовали на российском рынке) [18].

В настоящем исследовании был выполнен отдельный субанализ гепатотоксичности нимесулида (длительный регулярный прием) как наиболее употребляемого препарата из группы НПВП. Результаты этого субанализа свидетельствуют о том, что нимесулид (разные препараты нимесулида) при длительном приеме не превосходит другие НПВП по числу отмен из-за гепатотоксичности. По нашим данным, с учетом частоты назначения гепатопротекторов в долгосрочной перспективе нимесулид безопаснее диклофенака натрия и ибупрофена, сопоставим по безопасности с кетопрофеном и уступает мелоксикаму. Полученные данные согласуются с результатами, приведенными Н. Jaeschke и соавт. [19], а также М. Donati и соавт. [4]. Последние в многоцентровом контролируемом исследовании показали сопоставимую безопасность нимесулида, ибупрофена и диклофенака натрия при почти вдвое большей гепатотоксичности парацетамола. Авторы работы рассматривали острое, а также тяжелое повреждение печени на фоне приема лекарственных препаратов, не оценивая динамики изменений функции печени, как это сделали мы. В связи с этим представляется важной для обсуждения выявленная в нашем исследовании тенденция к постепенному ухудшению функции печени при приеме НПВП. То, что ухудшение функции печени на фоне приема НПВП может происходить медленно, не проявляясь клинически, требует постоянного мониторинга уровня печеночных ферментов у каждого пациента (для выявления хронической лекарственной болезни печени по аналогии с хронической болезнью почек). Еще одна важная особенность, установленная в нашем исследовании: если в начале терапии у пациента не наблюдалось нарушения функции печени, то наибольший риск лекарственного поражения печени зафиксирован через 6–8 лет приема препаратов. Соответственно, после нескольких лет терапии НПВП необходимо проявлять повышенное внимание к пе-

ченочной безопасности, несмотря на предшествовавшую этому многолетнюю хорошую переносимость лечения.

Отдельного рассмотрения требует оценка факторов риска поражения печени при приеме НПВП. Анализируя факт приема алкоголя при анонимном анкетировании, мы столкнулись с полным отрицанием употребления алкоголя как у больных, так и у здоровых лиц. Для сравнения — в популяции итальянских пациентов, включенных в анализ М. Donati [4], употребление алкоголя встречается в 3% случаев. Это указывает на необходимость оптимизации опросников для российской популяции с обязательной оценкой количества и качества употребляемых алкогольных напитков.

В настоящем анализе мы не сравнивали гепатотоксичность разных доз НПВП — ранее мы представляли анализ изменения уровня ферментов печени у больных, принимавших разные дозы нимесулида в течение года. В литературе имеется достаточно доказательств взаимосвязи дозы принимаемого НПВП с нарушением функции печени [13].

Выводы. Регулярный длительный (до 10 лет) прием НПВП при Спа ассоциируется с отменой лечения из-за гепатотоксичности у 1 из 10 больных. Максимальная частота отмен НПВП вследствие стойкого повышения уровня печеночных ферментов отмечается через 6–8 лет постоянного приема препаратов. На фоне приема НПВП возможно постепенное субклиническое ухудшение показателей функции печени, что требует постоянного мониторинга печеночной безопасности. Прием нимесулида в долгосрочной перспективе не ассоциируется с большей частотой его отмен из-за ухудшения функции печени по сравнению с другими НПВП. Пациентам, принимающим нимесулид, гепатопротекторы назначают реже, чем пациентам, получающим диклофенак натрия или ибупрофен, и чаще, чем пациентам, принимающим мелоксикам. В большинстве случаев назначение гепатопротекторной терапии на фоне приема НПВП не требует отмены противовоспалительной терапии.

Таким образом, при длительном регулярном назначении НПВП для лечения Спа необходим индивидуальный мониторинг функции печени со своевременным назначением гепатопротекторной терапии и/или отменой лечения у ряда больных.

³Найзилат® (ООО «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»).

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1): 6-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419. Epub 2013 Jun 8.
- Каратеев АЕ, Эрдес ШФ. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при анкилозирующем спондилите: долго и упорно! *Терапевтический архив.* 2014;86(11):123-7. [Karateev AE, Erdes ShF. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: long and hard! *Terapevticheskii arkhiv.* 2014; 86(11):123-7. (In Russ.)].
- Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Оттева ЭН и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит, мониторинг эффективности и безопасности (проект рекомендации группы экспертов по диагностике и лечению спондилоартритов). Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил. 1):67-74. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Otteva EN, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis, monitoring their efficacy and safety (draft guidelines of the expert spondyloarthritis diagnosis and treatment group). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(S1):67-74. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-1S-67-74
- Donati M, Conforti A, Lenti MC, et al. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Jul;82(1):238-48. doi: 10.1111/bcp.12938. Epub 2016 Apr 27.
- Абдулганиева ДИ. Особенности ведения больных с НПВП-индуцированной гастропатией. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2011;(6):23-9. [Abdulganieva DI. Features of patients with NSAIDs-induced gastropathy. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2011;(6):23-9. (In Russ.)].

6. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol*. 2010 Dec 7;16(45):5651-61.
7. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361-8.
8. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665-73.
9. Lukas C, Landewe R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan;68(1):18-24. doi: 10.1136/ard.2008.094870. Epub 2008 Jul 14.
10. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. New approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2286-91.
11. Wells G, Becker JC, Teng J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):954-60. doi: 10.1136/ard.2007.084459. Epub 2008 May 19.
12. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Москва: Медиа-сфера; 2002. [Rebrova OYu. *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh* [Statistical analysis of medical data]. Moscow: Mediasfera; 2002.]
13. Ребров АП, Гайдукова ИЗ, Полянская ОГ, Спицина МЮ. Длительное применение нимесулида в реальной клинической практике: вопросы безопасности. *Русский медицинский журнал*. 2013;21(9):433-7. [Rebrov AP, Gaidukova IZ, Polyanskaya OG, Spitsina MYu. Prolonged use of nimesulide in real clinical practice: security issues. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2013;21(9):433-7. (In Russ.)].
14. Jessurun N, van Puijenbroek E. Relationship between structural alerts in NSAIDs and idiosyncratic hepatotoxicity: an analysis of spontaneous report data from the WHO database. *Drug Saf*. 2015 May;38(5):511-5. doi: 10.1007/s40264-015-0282-z.
15. Tujios S, Fontana RJ. Mechanisms of drug-induced liver injury: from bedside to bench. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011 Apr;8(4):202-11. doi: 10.1038/nrgastro.2011.22. Epub 2011 Mar 8.
16. Agundez JA, Lucena MI, Martinez C, et al. Assessment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011 Jul;7(7):817-28. doi: 10.1517/17425255.2011.574613. Epub 2011 Apr 8.
17. Bessone F, Hernandez N, Roma MG, et al. Hepatotoxicity induced by coxibs: how concerned should we be? *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Nov;15(11):1463-1475. Epub 2016 Aug 26.
18. Каратеев АЕ. Модификация традиционных НПВП как метод повышения их безопасности и удобства применения. *Русский медицинский журнал*. 2015;23(7):392-6. [Karateev AE. Modification of traditional NSAIDs as a method to increase their safety and ease of use. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2015;23(7):392-6. (In Russ.)].
19. Jaeschke H, Williams CD, McGill MR. Caveats of using acetaminophen hepatotoxicity models for natural product testing. *Toxicol Lett*. 2012 Nov 23;215(1):40-1. doi: 10.1016/j.toxlet.2012.09.023. Epub 2012 Oct 4.

Поступила 1.10.2016

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.