

ИЗУЧЕНИЕ РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ И ВЛИЯНИЯ ВОЗРАСТА ПАЦИЕНТОВ НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ПРОЦЕССА

Зубкова О.А., Ануфриева Е.И.,
Макеева А.В., Киселева В.С.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный
медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»,
Воронеж, e-mail: oaz.zubkova03@mail.ru,
e.i.anufriyeva@yandex.ru, makeeva81@mail.ru,
victoriyach@yandex.ru

Гепатотоксическое действие лекарственных препаратов – это актуальная проблема современной медицины. По результатам ряда статистических обзоров, ежегодно диагностируется гепатотоксичность, индуцируемая лекарственными препаратами у каждого 5000 пациента. Данная тенденция связана с выраженным повреждением печени рядом лекарственных препаратов и наравне с этим с низкой специфической лабораторной диагностикой данного заболевания. [1]. Нестероидные противовоспалительные средства являются одной из самых назначаемых групп лекарственных препаратов. Это связано с большим перечнем заболеваний, патогенетическое и симптоматическое лечение которых, связано с этими препаратами. Их механизм действия связан с патофизиологическим механизмом развития воспаления. При разрушении клеточных мембран одним из продуктов метаболизма является арахидоновая кислота, из которой под действием циклооксигиназ образуются циклические эндопероксиды [2]. В настоящее время выделяют три вида ЦОГ: ЦОГ-1 участвует в физиологических реакциях организма, осуществляет гастропротекцию, гепатопротекцию, участвует в агрегации тромбоцитов, регулирует состояние почечного кровотока, тонус матки и сперматогенез. Побочные действия этой группы препаратов обусловлены ингибированием ЦОГ-1. ЦОГ-2 образуется только при воспалительных реакциях, под действием тканевых факторов, ингибирование ЦОГ-2 обеспечивает лечебное действие НПВС. Ингибирование ЦОГ-3 обеспечивает жаропонижающий эффект. [3]. НПВП входят в тройку самых гепатотоксичных лекарственных средств [4]. Поступление лекарственных препаратов в печень контролируется специфическими белками, после этого начинается двухэтапный процесс метаболизма. На втором этапе метаболизма происходит соединение действующего вещества лекарственного препарата с эндогенными веществами- глюкокуроновой кислотой, сульфатом, глутатионом. Далее полученное соединение метаболизируется с желчью. Выделяют два механизма развития гепатотоксического действия – прямой и идиосинкратический. Представитель НПВС-диклофенак имеет пря-

мой механизм развития гепатотоксичности. В ходе двухэтапного метаболизма действующего вещества могут образовываться реактивные соединения хинониминнов и ацилглюкуронидов, а также люмиракоксид и троглитазон, которые приводят к развитию сильнейшей гепатотоксичности [5]. Известно, множество факторов риска развития лекарственной гепатотоксичности, они разделены на три группы – связанные с пациентом, связанные с лекарственным препаратом и остальные. Самое большое значение в группе факторов риска, связанных с пациентом, имеет его возраст [6]. В настоящее время, много клинических исследований посвящено изучению неодинакового влияния лекарственных препаратов на разные возрастные группы пациентов, что является очень актуальной и важной проблемой современной медицины [7,8].

Целью нашей работы явилось изучение гепатотоксичности индуцированной приёмом диклофенака, а также оценка возраста, как фактора риска развития гепатотоксичности.

Материал и методы исследования

Исследование было проведено на базе БУЗ ВГП №9, в нём приняли участие 28 пациентов, 14 из них принимали лекарственный препарат Диклофенак, 14 человек- здоровые люди- группа контроля. Был произведён скрининг показателей лабораторных анализов гепатотоксичности до начала приёма терапии, и повторно через две недели после прохождения курса терапии. Пациенты принимали Диклофенак по 100 мг. 2 раза в день. Критерии включения пациентов в экспериментальную группу: наличие ревматоидного артрита. Критерий исключения: наличие вирусного гепатита, наличие ИБС, наличие хронических заболеваний печени. Средний возраст пациентов составил 53 ± 20 лет.

Статистическая обработка данных осуществлялась в программе StatTech v. 3.1.10. Использовался критерий Шапиро-Уилка, корреляционный анализ. Значения считались статистически-значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами были рассмотрены изменения лабораторных анализов гепатотоксичности у пациентов до и после терапии Диклофенаком (табл. 1).

У пациентов после двухнедельного приёма лекарственного препарата появлялись жалобы на дискомфорт в правом подреберье, тошноту, рвоту, диарею, запоры, зуд кожных покровов.

При рассмотрении динамики лабораторных анализов было прослежено повышение показателей АЛТ, АСТ и общий билирубин после начала приёма лекарственного препарата диклофенака. Данное явление, а также жалобы пациентов объясняются неселективным ингибированием циклооксигиназ и развитием прямого механизма гепатотоксичности.

Таблица 1

Показатели лабораторных анализов пациентов До и После терапии Диклофенаком и группы контроля

Показатели	1 группа n= 14	1 группа n= 14	2 группа n= 14
	Показатель До	Показатель После	
АЛТ	20 ± 9	22 ± 9	14 ± 5
АСТ	20 ± 8	21 ± 9	14 ± 5
билирубин общий	15 ± 5	17 ± 6	10 ± 5

Таблица 2

Корреляционный анализ возраста пациентов и показателя гепатотоксичности – АЛТ после двухнедельного курса Диклофенаком

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	r_{xy}	Теснота связи по шкале Чеддока	p
возраст – АЛТ (после)	0,763	Высокая	0,002*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Таблица 3

Корреляционный анализ возраста пациентов и показателя гепатотоксичности – АСТ после двухнедельного курса Диклофенаком

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	r_{xy}	Теснота связи по шкале Чеддока	p
возраст – АСТ (после)	0,707	Высокая	0,005*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Таблица 4

Корреляционный анализ возраста пациентов и показателя гепатотоксичности – общего билирубина после двухнедельного курса Диклофенаком

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	r_{xy}	Теснота связи по шкале Чеддока	p
возраст – билирубин общий (после)	0,849	Высокая	< 0,001*

Средние показатели группы контроля имели меньшие значения по сравнению с лабораторными показателями группы с наличием ревматоидного артрита до применения диклофенака, возможной причиной могло послужить ранее применение НПВС.

Далее нами был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи возраста пациентов и показателей лабораторных анализов гепатотоксичности после применения лекарственной терапии.

С помощью корреляционного анализа нами была проанализирована связь между показателями гепатотоксичности: АЛТ, АСТ, общим билирубином и возрастом пациентов (табл. 2-4).

По шкале Чеддока были установлены: (АЛТ-возраст) – высокая прямая связь ($p=0,002^*$), (АСТ-возраст) – высокая прямая связь ($p=0,005^*$), (общий билирубин-возраст) – весьма высокая прямая связь ($p < 0,001^*$).

При рассмотрении корреляционной связи между возрастом пациента и изменением лабораторных анализов были выявлены статистически-значимые различия и высокой тесноты прямая связь, что может свидетельствовать о высоком значении возраста при развитии гепатотоксического действия, индуцированного диклофенаком.

Заключение

В ходе исследования было прослежено развитие лекарственной гепатотоксичности, а также высокое влияние возраста пациентов на усиление гепатотоксического действия, индуцированного приемом лекарственного препарата -Диклофенака.

Список литературы

1. Leise M.D., Poterucha J.J., Talwalkar J.A. Drug-induced liver injury // Mayo Clin Proc. 2014. № 89(1). P. 95-106.
2. Патологическая физиология воспалительного процесса: учебное пособие / С.Н. Серебренникова, И.Ж. Семинский; ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России. Иркутск: ИГМУ, 2014. 82 с.
3. Нестероидные противовоспалительные средства. Методическое пособие. Фармакология / Стречунский Л.С., Козлов С.Н. Смоленск: СГМУ, 2008.
4. Unzueta A., Vargas H.E. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity // Clin Liver Dis. 2013.
5. Крылова И.Н., Цублова Е.Г. Механизмы гепатотоксического действия лекарственных средств // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020. № 10. С. 26-32.
6. Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Салиев К.Г., Хомерики С.Г., Хайменова Т.Ю. Лекарственные поражения печени, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: лекция и клиническое наблюдение // Альманах клинической медицины. 2019. № 47(6). С. 579–591.
7. Коваленко Е.Ю. Необходимость учета возрастных особенностей назначения лекарственных средств во врачебной практике // Вісник проблем біології і медицини. 2014. № 4. С.131-135.
8. Зубкова О.А., Котова А.Л., Казарян Д.Г. Сравнительная характеристика НПВС с целью подбора наиболее безопасной терапии для лечения коморбидных пациентов пожилого возраста // Молодежный инновационный вестник. 2023. Т. 12, № S2. С. 551-554.