



Михневич Э.А.^{1,2}✉, Лемешевская С.С.^{1,2}, Рубан А.А.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² 11-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Гепатотоксичность противовоспалительных лекарственных средств, применяемых для купирования приступа подагры

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Михневич Э.А., концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка – Лемешевская С.С., концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка – Рубан А.А.

Подана: 25.04.2026

Принята: 28.05.2026

Контакты: eleanora@inbox.ru

Резюме

Введение. Подагрический артрит (ПА) представляет собой остро протекающее воспаление суставов с выраженным болевым синдромом. Для купирования ПА применяют следующие противовоспалительные лекарственные средства (ПВЛС): нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), колхицин и глюкокортикостероиды (ГКС). Патологические изменения в печени при подагре могут быть связаны как с метаболическими проблемами (ожирение, дислипидемия), так и с токсическим воздействием алкоголя и лекарственных средств (ЛС).

Цель. Изучить особенности применения ПВЛС на амбулаторном этапе при купировании ПА и их гепатотоксичность (ГТ).

Материалы и методы. В исследование включено 663 пациента с ПА, соответствующих классификационным критериям ACR 1977 года, последовательно поступавших и находящихся на госпитализации в отделении ревматологии УЗ «11-я городская клиническая больница» с января 2013-го по январь 2023 года. Из исследования были исключены пациенты без лечения, применявшие локальные средства, имеющие хроническое заболевание печени или изменение биохимических маркеров печени до лечения. В итоговое исследование вошло 532 пациента. ГТ была определена как повышение концентрации аланинаминотрансферазы (АЛТ) крови >2 верхних пределов нормы (ВПН) в период применения ПВЛС, лекарственно-индуцированное поражение печени (ЛИПП) определено в соответствии с рекомендациями EASL (2019) и AGA (2021). Для оценки причинно-следственных взаимосвязей была применена обновленная шкала RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method).

Результаты. Среди 532 пациентов монотерапия была назначена 394: НПВС назначались в 368 случаях (93,4%), колхицин применялся в 19 (4,8%), а ГКС – в 7 (1,8%). Назначение колхицина в дозах от 1 до 4 мг в сутки, так же как и ГКС (дипроспан в/м, в/с, преднизолон и метилпреднизолон в таблетках, дексаметазон в/м), не влияло на уровень АЛТ крови.

Применение НПВС было гепатотоксичным у 60 пациентов (15,2%): при применении диклофенака – 36 случаев из 173 (20,8%), нимесулида – 12 из 82 (14,3%), эторикоксиба –

6 из 22 (27,3%), мелоксикама – 1 из 39 (2,6%). Среди этих 60 пациентов 56 принимали НПВС в дозах, превышающих средние терапевтические, в течение короткого периода – 13 (8–17) дней. При сравнении долей ГТ реже она встречалась при назначении мелоксикама в сравнении с диклофенаком ($F=0,035$, $p=0,004$) и эторикоксибом ($F=0,139$, $p=0,007$). Более 3 ВПН АЛТ крови повышалась у 17 пациентов, >5 ВПН наблюдалось у 4 из них, принимавших диклофенак и нимесулид (по 2 случая). ЛИПП рассматривалось в 7 случаях: 5 – при приеме диклофенака, 2 – нимесулида.

Одновременно 2 НПВС в средних терапевтических дозах длительностью 3–5 дней было назначено в 81 случае, из них ГТ развилась в 11 (13,6%). При комбинации НПВС и колхицина ГТ наблюдалась у 3 пациентов из 36, при дозах диклофенака от 100 мг и выше в сутки. У 21 пациента при комбинации НПВС и ГКС (дипроспан в/м или в/с) показатели АЛТ крови не изменялись. Риск развития ГТ связан лишь с дозами НПВС, превышающими средние суточные ($p<0,001$; ОШ – 13,1, 95% ДИ 3,59–25,2).

Выводы. При купировании ПА колхицин и ГКС в монотерапии не вызывали ГТ. При приеме НПВС мелоксикам показал меньшую гепатотоксичность в сравнении с диклофенаком и эторикоксибом. Комбинации НПВС с ГКС не дали случаев ГТ, а комбинации диклофенака с колхицином приводили к развитию ГТ при превышении средних суточных доз диклофенака. Риск развития ГТ при ПА связан лишь с дозами НПВС выше средних терапевтических.

Ключевые слова: подагрический артрит, лекарственно-индуцированные поражения печени, гепатотоксичность, глюкокортикостероиды, колхицин, нестероидные противовоспалительные средства

Mikhnevich E.^{1,2}✉, Lemiasheuskaya S.^{1,2}, Ruban A.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² 11th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Hepatotoxicity of Anti-Inflammatory Drugs Used to Treat Gout Attacks

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design, editing, collection of material, processing, writing – Mikhnevich E., research concept and design, editing, processing – Lemiasheuskaya S., research concept and design, editing, collection of material, processing – Ruban A.

Submitted: 25.04.2026

Accepted: 28.05.2026

Contacts: eleanora@inbox.ru

Abstract

Introduction. Gouty arthritis (GA) is characterized by acute joint inflammation and an intense pain syndrome. The following anti-inflammatory drugs (AIDs) are used to reduce pain and inflammation: non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), Colchicine, and Glucocorticosteroids (GCS). In gout, pathological liver changes may be associated with metabolic changes (obesity, dyslipidemia) as well as the toxic effects of alcohol and medication.

Purpose. To study the peculiarities of the use of AIDs in the treatment of GA on an outpatient stage and evaluate their hepatotoxicity (HTX).

Materials and methods. The study included 663 patients with GA, who met the ACR classification criteria (1977), consecutively admitted to the Rheumatology Department of Municipal Clinical Hospital No.11 from January 2013 to January 2023. Patients without treatment, those who used topical agents, those with chronic liver disease and biochemical markers altered before treatment were excluded. The final examination included 532 patients. HTX consisted of patients with an increase in blood ALT concentration of >2 times the upper limit of normal (ULN) during AIDs treatment, drug-induced liver injury (DILI) was defined according to EASL (2019) and ACR (2021) recommendations. The updated RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) scale was used to evaluate cause-and-effect relationships.

Results. Among 532 patients, monotherapy was prescribed to 394 patients: NSAIDs in 368 cases (93.4%), Colchicine in 19 (4.8%), and GCS in 7 (1.8%) cases. The prescription of Colchicine 1 to 4 mg per day, as well as GCS (Prednisolone and Methylprednisolone per os, Diprosan i/m and i/a, Dexamethasone i/m) showed no effect on ALT/AST levels. NSAIDs were hepatotoxic in 60 cases (15.2%): Diclofenac in 36 cases of 173 (20.8%), Nimesulide in 12 of 82 (14.3%), Etoricoxib in 6 of 22 (27.3%), Meloxicam in 1 of 39 (2.6%). Among 60 patients with HTX, 56 took NSAIDs in higher than average doses for a short period 13 (8–17) days. When comparing the proportion of HTX, it was less frequent with Meloxicam than with Diclofenac ($F=0.035$, $p=0.004$) and Etoricoxib ($F=0.139$, $p=0.007$). An increase of blood ALT concentration >3 ULN was observed in 17 cases, >5 ULN was observed in 4 patients taking Diclofenac and in 2 taking Nimesulide. DILI was considered in 7 patients: 5 – on Diclofenac, 2 – on Nimesulide.

Combined administration of two NSAIDs at moderate therapeutic doses during 3–5 days was practiced in 81 cases, with HTX observed in 11 cases. When NSAID was prescribed with Colchicine, HTX developed in 3 of 36 patients taking Diclofenac in higher than average doses. In 21 patients, when combination of one NSAID and GCS (diprosan i/m or i/a) was prescribed no case of HTX was registered. The risk of developing HTX was associated only with doses of NSAIDs above the average therapeutic ($p<0.001$; OR – 13.1, 95% CI 3.59–25.2).

Conclusions. Colchicine and GCS in monotherapy of GA did not cause HTX. Exclusively NSAIDs caused HTX, with Meloxicam showing lower hepatotoxicity as compared to Diclofenac and Etoricoxib. DILI was identified in 7 cases. The combination of NSAIDs with GCS did not result in HTX, while Diclofenac combined to Colchicine can lead to the HTX. The risk of developing HTX was associated only with doses of NSAIDs above the average therapeutic.

Keywords: gout, drug-induced liver injury, NSAIDs, colchicine, glucocorticosteroids, hepatotoxicity

■ ВВЕДЕНИЕ

Подагра представляет собой артрит, протекающий с выраженным болевым и воспалительным синдромами. В связи с этим первым и важным подходом в лечении подагры считается рациональное купирование подагрической атаки или артрита (ПА). Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), колхицин,

глюкокортикостероиды (ГКС) рекомендованы для лечения ПА. Для правильного подбора терапии необходимо оценить степень тяжести ПА, эффективность ранее принимаемых противовоспалительных средств (ПВЛС) и их переносимость, определить коморбидность и постоянно принимаемые лекарственные средства (ЛС) для ее лечения [1]. Последние рекомендации по диагностике и лечению ПА предложены EULAR (European Alliance of Association for Rheumatology) в 2016 г., ACR (American College of Rheumatology) – в 2020 г., готовятся к выходу национальные рекомендации [1, 2].

Вопросам безопасности в современной медицине уделяется первостепенное значение. У пациентов с подагрой ПВЛС назначаются на относительно короткий период, но с учетом интенсивности болевого синдрома пациенты принимают высокие и максимальные суточные дозы. Среди ПВЛС, применяемых при купировании ПА, именно нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) стоят в списке ЛС, наиболее часто способствующих развитию гепатотоксичности (ГТ) и лекарственно-индуцированных поражений печени (ЛИПП) [3, 4]. Кроме этого, у большинства пациентов с подагрой уже в молодом возрасте развивается метаболический синдром, одним из компонентов которого считается метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), что делает печень весьма уязвимой при применении гепатотоксичных ЛС [5]. Не последнюю роль в поражении печени при подагре играет также пристрастие к алкоголю.

Традиционно к ЛИПП, или Drug Induced Liver Injury (DILI), относят как прямые (intrinsic), так и идиосинкразические поражения. Прямые ЛИПП являются дозозависимыми, развиваются у большей части пациентов при приеме ЛС с характерной для него ГТ, как правило, в короткий промежуток времени (часы/дни) [6]. Идиосинкразические ЛИПП обычно не являются дозозависимыми, появляются у незначительной части пациентов с различным периодом применения ЛС (дни/недели) и связаны с развитием наследственно обусловленной чувствительности к ЛС. В рекомендациях European Association for the Study of the Liver (EASL) 2019 года и American College of Gastroenterology 2021 года был дан полный анализ современных знаний, касающихся ЛИПП [6, 7]. В новых отечественных клинических протоколах по гастроэнтерологии (постановление МЗ Республики Беларусь от 11.11.2025 № 185), а именно «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с заболеваниями печени», отражены современные подходы к диагностике и лечению лекарственных поражений печени, что позволяет белорусским врачам идти в ногу с современными знаниями в этой области [8].

Можно предположить, что у пациентов с подагрой на изначально неблагоприятном фоне и при наличии многих факторов риска поражения печени назначение гепатотоксичных ЛС может в большей степени, чем в популяции, спровоцировать развитие ЛИПП. В связи с этим нам представилось интересным изучить особенности применения ПВЛС при купировании ПА на амбулаторном этапе лечения и оценить их влияние на развитие ГТ у данной группы пациентов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование выполнено на основании анализа данных, полученных в ходе ретроспективного одноцентрового исследования среди пациентов с подагрой при назначении им ПВЛС, и проводилось на базе ревматологического отделения УЗ «11-я городская клиническая больница» г. Минска, являющегося клинической

базой Белорусского государственного медицинского университета, в период с января 2013 года по январь 2023 года.

За этот период были проанализированы клинические данные и медицинская документация 663 пациентов, страдающих подагрой, последовательно госпитализированных в ревматологическое отделение. В итоговый анализ вошли 532 пациента, полностью отвечающих критериям включения в исследование: наличие суставной подагры (критерии ACR, 1977) [9], исходно нормальный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) крови (35 ед/л – женщины, 40 ед/л – мужчины), применение ПВЛС в течение всего периода наблюдения не менее 3 дней, группу с ГТ составили пациенты с повышением концентрации АЛТ крови >2 раз относительно верхнего предела нормы (ВПН) в процессе лечения ПВЛС и ее нормализацией или тенденцией к ней после прекращения или коррекции лечения. Всем пациентам проводилось исследование крови как в начале приступа ПА, так и при поступлении в клинику и в последующие дни, если изменения были выявлены. Подробно уточнялись: день начала ПА, день начала приема ПВЛС, их дозы, длительность приема до поступления в клинику, вновь назначенные ЛС, травы и БАДы, коморбидность и ее лечение, день обнаружения повышения уровня АЛТ крови. Выписка из клиники проводилась после купирования ПА и нормализации уровня АЛТ крови или снижения ее уровня менее 2 ВПН в случаях максимального ее повышения ≥ 3 ВПН. Критерии исключения включали: наличие известного заболевания печени с синдромом цитолиза, вирусные или хронические гепатиты, превышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) над уровнем АЛТ с положительным индексом де Ритиса, желчнокаменная болезнь, ХСН, прием новых ЛС с известной ГТ, отсутствие приема ПВЛС или локальное применение ЛС, опухоли.

Обследование пациентов на амбулаторном и стационарном этапах включало общеклинические методы обследования, измерение веса, объема талии, биохимический анализ крови с определением концентрации АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы, билирубина, альбумина, мочевой кислоты, С-реактивного протеина, липидного спектра, глюкозы, креатинина, мочевины и коагулограммы. Острое повреждение печени основывалось на определении концентраций АЛТ, ЩФ и билирубина. Степень тяжести цитолиза определялась согласно повышению концентрации АЛТ крови: >1 ВПН, но <2 ВПН – минимальная гипертрансаминазия (МГТА), >2 ВПН трактовалось как минимальная степень тяжести, >3 ВПН – легкая степень и >5 ВПН – умеренная степень тяжести цитолиза. Причины ЛИПП были определены согласно рекомендациям EASL и ACG: уровень АЛТ ≥ 5 ВПН, или ЩФ ≥ 2 ВПН, или АЛТ ≥ 3 ВПН и билирубин >2 ВПН [6, 7]. Гепатоцеллюлярное поражение печени считалось при увеличении только уровня АЛТ ≥ 5 ВПН или когда отношение (R) АЛТ к ЩФ ≥ 5 , холестатический паттерн – когда уровень ЩФ ≥ 2 ВПН или R ≤ 2 , при смешанном паттерне R между 2 и 5.

Степень тяжести поражения печени оценивалась согласно американской схеме: степень I – АСТ/АЛТ повышены ≤ 3 ВПН, билирубин – $\leq 1,5$ ВПН; степень II – АСТ/АЛТ повышены ≥ 3 –5 ВПН, билирубин – $\geq 1,5$ –3 ВПН; степень III–IV – АСТ/АЛТ повышены >5 ВПН, билирубин – >3 ВПН [7].

Для оценки причинно-следственных взаимосвязей между приемом ЛС и развитием ЛИПП была применена обновленная шкала RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method), 2016 [6, 10]. Шкала поделена на группы в зависимости от количества набранных баллов, позволяющих установить вероятность развития ЛИПП:

исключена – score ≤ 0 , маловероятная – 1–2, возможная – 3–5, вероятная – 6–8, высокая >8. Печеночно-клеточная недостаточность и другая органная недостаточность исключена у всех пациентов на основании клинико-лабораторных данных.

Оценка боли выполнена с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Тяжесть ПА оценивалась согласно рекомендациям АКР 2012 года [11]. Гиперурикемия определялась как концентрация мочевой кислоты крови более 360 мкмоль/л. У пациентов с АЛТ ≥ 5 ВПН исключалась аутоиммунная (определяли наличие антинуклеарных антител, антител к гладким мышцам, микросомам печени и почек, уровень иммуноглобулина G) и инфекционная природа поражения печени (гепатиты В и С). Всем пациентам выполнены следующие инструментальные исследования: электрокардиограмма, рентгенография и/или ультразвуковое исследование суставов, органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия.

Характеристика пациентов представлена в табл. 1, включая признаки подагры и следующую коморбидную патологию: артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечно-сосудистые катастрофы (ССК), включающие инфаркт мозга и инфаркт миокарда, сахарный диабет (СД), индекс массы тела (ИМТ), определяемый по формуле «отношение веса (кг) к росту в квадрате (m^2)» и трактуемый как ожирение при ИМТ ≥ 30 кг/ m^2 , дислипидемия, концентрация креатинина крови, регулярное употребление алкоголя и факт употребления алкоголя накануне приступа ПА. Риск употребления этанола оценивался согласно приложению 3 клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с заболеваниями печени» от 11.11.2025 № 185 [8].

Методы статистической обработки данных. Полученные данные подвергнуты статистической обработке с использованием прикладного пакета программы Statistica 10.0. Для сравнения показателей в двух независимых группах использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Оценка различий между независимыми выборками по частоте исследуемого признака на основе точного критерия Фишера и критерия соответствия χ^2 . Статистическую значимость различий принимали при вероятности безошибочного прогноза не менее 95,5% ($p < 0,05$). Отношение шансов высчитывали с учетом $\pm 95\%$ ДИ (ОШ, $\pm 95\%$ CI).

Все пациенты при поступлении в клинику подписывали согласие на обработку персональных данных в медицинских информационных системах. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом УЗ «11-я ГКБ» г. Минска.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 532 пациентов, начавших амбулаторно лечение ПА, монотерапия одним из ПВЛС была назначена большинству пациентов – 74,6% (табл. 2). Назначение НПВС для купирования ПА доминировало среди ПВЛС – 93,4%, колхицин и ГКС применялись у незначительного количества пациентов, у 4,8% и 1,8% соответственно. Назначение одновременно 2 ПВЛС практиковалось почти у четверти всех пациентов – в 25,4% случаев, из которых превалировали случаи назначения 2 НПВС одновременно – в 58,7%, НПВС в комбинации с колхицином – 26,1%, а с ГКС – 15,2% случаев.

Монотерапия ПВЛС. ГТ, возникающая при применении ПВЛС при монотерапии ПА, была связана исключительно с НПВС. Колхицин, назначаемый в дозах от 1 мг до 4 мг в сутки, не вызывал синдрома цитолиза ни у одного пациента, так же как и ГКС

Таблица 1
Характеристика пациентов
Table 1
Characteristics of patients

Параметры	ЛИПП n=74	Контроль n=356	Достоверность различий
Мужчины, % (n)	93,2 (69)	86,0 (306)	Ns
Возраст (годы), Ме	52 (42–60)	58 (52–65)	p<0,001
Возраст начала подагры (годы), Ме	43,5 (34–54)	50 (45–57)	p<0,001
Длительность подагры (дни), Ме	7 (2–12)	7 (3–13)	Ns
Затяжное течение артрита, % (n)	37,8 (28)	48,6 (173)	Ns
Полиартрит, % (n)	36,5 (27)	39,9 (142)	Ns
Тофусы, % (n)	45,9 (34)	42,4 (151)	Ns
Мочекаменная болезнь, % (n)	23,0 (17)	24,4 (87)	Ns
Концентрация МК >360 мкмоль/л, % (n)	93,2 (69)	98,3 (350)	Ns
Постоянный прием ГУТ, % (n)	20,3 (15)	18,3 (65)	Ns
Алкоголь накануне атаки, % (n)	62,2 (46)	46,1 (164)	p=0,012
НПВС, ↑ дозы, % (n)	96,0 (71)	68,5 (244)	p<0,001
Длительность приема НПВС (дни), Ме	13 (8–17)	10 (6–13)	p<0,001
АГ, % (n)	83,8 (62)	89,3 (318)	Ns
Дислипидемия, % (n)	89,2 (66)	80,3 (286)	Ns
СД, % (n)	10,8 (8)	16,9 (60)	Ns
ССК, % (n)	6,8 (5)	16,3 (58)	p=0,035
ИМТ ≥30 кг/м², % (n)	52,7 (39)	57,0 (203)	Ns
Концентрация креатинина крови ↑ нормы, % (n)	39,2 (29)	53,9 (192)	p=0,021

Примечания: Ме – медиана (25%–75%), ГУТ – гипоурикемическая терапия, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ССК – сердечно-сосудистые катастрофы, ↑ – превышение нормы.

Таблица 2
Распределение пациентов в зависимости от применяемых ЛС, % (n)
Table 2
Distribution of patients depending on the medications used, % (n)

Лекарственные средства	Все пациенты n=532	Пациенты с ГТ n=74
Монотерапия ЛС	74,6 (394)	81,1 (60)
НПВС	93,4 (368)	100 (60)
Колхицин	4,8 (19)	0 (0)
ГКС	1,8 (7)	0 (0)
Комбинирование ЛС	25,4 (138)	18,9 (14)
2 НПВС	58,7 (81)	78,6 (11)
НПВС + колхицин	26,1 (36)	21,4 (3)
НПВС + ГКС	15,2 (21)	0 (0)

Примечание: ГТ – гепатотоксичность.

в качестве монотерапии, которые назначались по-разному: дипроспан внутримышечно (в/м) – 2 пациентам, или внутрисуставно (в/с) – 1, преднизолон 15 мг, метилпреднизолон 8 мг и 24 мг в сутки per os – 3 пациентам, дексаметазон 8 мг в/м в течение 3 дней – 1 пациенту.



Среди 368 случаев назначения НПВС пациентам с подагрой лидирующие позиции заняли: диклофенак (47,0%), нимесил (22,8%), мелоксикам (10,6%), составив вместе 80,4%. При анализе ГТ наибольший процент ее дал эторикоксиб – 27,3%, диклофенак чуть меньше – 20,9%, у нимесулида – 14,3%, а наименьший процент поражения печени наблюдался при приеме мелоксикама – всего 2,6% (табл. 3). При сравнении процента случаев ГТ между наиболее часто применяемыми НПВС реже она встречалась при назначении мелоксикама в сравнении с диклофенаком ($F=0,035$, $p=0,004$) и эторикоксибом ($F=0,139$, $p=0,007$), в остальных случаях разницы не наблюдалось. Кеторол, этодин, ксефокам, декскетопрофен и дексальгин явились причиной ГТ по 1 случаю каждый из незначительного количества пациентов. Повышение АЛТ более 3 ВПН наблюдалось в 17 случаях: 12 случаев – при приеме диклофенака, по 2 случая дали нимесулид и эторикоксиб, и 1 случай при приеме дексальгина. Из них подъем АЛТ крови более 5 ВПН наблюдали у 4 пациентов при приеме диклофенака и у 2 при приеме нимесулида. Во всех остальных случаях значения АЛТ повышались менее значительно – более 2 ВПН. Кроме 4 случаев применения средних суточных доз НПВС среди пациентов с ГТ, во всех других случаях дозы НПВС превышали средние суточные, в некоторых из них значительно: диклофенак 100–400 мг, нимесулид 300–400 мг, в одном случае 600 мг, эторикоксиб 120 мг, этодолак 800 мг, ксефокам 16 мг.

Если рассматривать весь синдром цитолиза, то он проявился в меньшей степени при приеме мелоксикама – 23,1%, а в наибольшей – при применении эторикоксиба – 36,4% случаев. Среди редко применяемых НПВС обращают на себя внимание высокие проценты цитолиза при приеме кеторолака – 45,5%, а у 3 пациентов из 5 при приеме ксефокама.

Комбинация ПВЛС. При одновременном назначении 2 ПВЛС из 138 случаев ГТ наблюдалась в 14 случаях (10,1%), что не отличалось от процента случаев ГТ при монотерапии НПВС ($p>0,05$). ГТ развилась в 11 случаях из 81 (13,6%) при назначении 2 НПВС в средних терапевтических дозах – один *per os*, другой в/м от 3 до 5 дней, в одном случае 7 дней. Повышение концентрации АЛТ крови более 3 ВПН зарегистрировано у 4 человек, более 5 ВПН наблюдалось в одном случае при комбинации диклофенака в/м в дозе 75 мг и мелоксикама 15 мг в сутки в течение 7 дней.

Таблица 3
Распределение пациентов с цитолизом при приеме НПВС, % (n)
Table 3
Distribution of patients with cytotoxicity by NSAIDs, % (n)

НПВС N=368	АЛТ >1 ВПН	АЛТ >2 ВПН	АЛТ >3 ВПН	АЛТ >5 ВПН	Всего
Диклофенак, n=173	12,1 (21)	11,6 (20)	6,9 (12)	2,3 (4)	32,9 (57)
Нимесулид, n=84	14,3 (12)	9,5 (8)	2,4 (2)	2,4 (2)	28,6 (24)
Мелоксикам, n=39	20,5 (8)	2,6 (1)	0 (0)	0 (0)	23,1 (9)
Эторикоксиб, n=22	9,1 (2)	18,2 (4)	9,1 (2)	0 (0)	36,4 (8)
Кеторолак, n=11	36,4 (4)	9,1 (1)	0 (0)	0 (0)	45,5 (5)
Этодин, n=9	22,2 (2)	11,1 (1)	0 (0)	0 (0)	33,3 (3)
Ксефокам, n=5	40,0 (2)	20,0 (1)	0 (0)	0 (0)	60,0 (3)
Дексальгин, n=2	0 (0)	0 (0)	50,0 (1)	0 (0)	50,0 (1)
Декскетопрофен, n=2	0 (0)	50,0 (1)	0 (0)	0 (0)	50,0 (1)

Примечание: ВПН – верхний предел нормы.

При одновременном применении НПВС и колхицина в дозе 1 мг в сутки у 3 из 36 пациентов развилась ГТ с уровнем АЛТ более 2 ВПН, при этом диклофенак принимался в дозах от 100 до 200 мг в сутки. При комбинации НПВС и ГКС из 21 случая не выявлено ни одного случая цитолиза, последние применялись пролонгированно либо в/с, либо в/м. Разницы в пропорциях доли ГТ при монотерапии и комбинации НПВС найдено не было ($p>0,05$).

Средняя длительность приема НПВС до развития ГТ составила 13 (8–17) дней. При выписке из клиники синдром цитолиза купирован полностью у более чем половины пациентов – 52,7% ($n=39$), у остальных наметилась тенденция к его нормализации – показатель АЛТ менее 2 ВПН, в случаях, когда уровень АЛТ крови достигал ≥ 3 –5 ВПН.

Гипербилирубинемия наблюдалась у 8 пациентов в группе ГТ, превышала 2 ВПН только в 3 случаях. К выписке у двух пациентов концентрация билирубина крови нормализовалась, у третьего – приблизилась к норме. Клинически значимых проявлений ГТ не отмечалось, кроме желтушности склер, наблюдаемой врачом.

В соответствии с рекомендациями ГТ была оценена как ЛИПП в 7 случаях (5 – диклофенак, 2 – нимесулид), 6 из которых определялись как гепатоцеллюлярный паттерн, 1 – как смешанный. По степени тяжести поражения печени у 3 пациентов была вторая степень, у 4 – первая.

Таблица 4
Характеристика пациентов при монотерапии НПВС, % (n)
Table 4
Characteristics of patients used NSAIDs, % (n)

Параметры	ГТ n=60	Контроль n=168	P
Мужчины	95,0 (57)	93,5 (157)	Ns
Уролитиаз	21,7 (13)	30,4 (51)	Ns
Полиартрит	36,5 (27)	39,9 (142)	Ns
Мочевая кислота $>360 \mu\text{mol/l}$	98,3 (59)	94,6 (159)	Ns
Алкоголь до атаки	56,7 (34)	48,2 (81)	Ns
СРБ $\uparrow$	63,3 (38)	66,7 (112)	Ns
АГ	83,3 (50)	80,4 (135)	Ns
СД	8,3 (5)	13,7 (23)	Ns
ФП	6,7 (4)	11,9 (20)	Ns
СС	6,7 (4)	13,1 (22)	Ns
Дислипидемия	83,3 (50)	81,5 (137)	Ns
ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$	51,7 (31)	60,1 (101)	Ns
Креатинин крови $\uparrow$	31,7 (19)	32,7 (55)	Ns
СКФ $<60 \text{ ml/min}$	23,3 (14)	35,7 (60)	Ns
НПВС, $\uparrow$ doses	93,3 (56)	59,5 (100)	$p<0,001$
ГУТ	15,0 (9)	10,1 (17)	Ns
Регулярное употребление алкоголя	93,3 (56)	83,8 (141)	Ns

Примечания: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СРБ – С-реактивный белок, ГУТ – гипоурикемическая терапия, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ФП – фибрилляция предсердий, СС – сердечно-сосудистые катастрофы, $\uparrow$ – превышение нормы.

При сравнении пациентов с ГТ и без нее различий по полу не наблюдалось ($p>0,05$) (табл. 1). В то же время пациенты с ГТ были моложе ($p<0,001$) и характеризовались более ранним началом подагры, чем группа контроля ($p<0,001$). Разницы не оказалось в длительности применения ПВЛС, по признакам тяжести подагры ($p>0,05$). В то же время в период атаки повышение концентрации креатинина крови выше нормы чаще встречалось в группе сравнения ($p=0,021$). Что касается коморбидности, то в группе сравнения также наблюдалось статистически больше пациентов с ССК (32 ИМ и 26 ОНМК) ($p=0,035$). В то же время развитие ГТ значительно чаще наблюдалось при приеме НПВС в дозах, превышающих средние суточные ($p<0,001$), и при употреблении алкоголя накануне атаки ($p=0,012$). Обращает на себя внимание высокий процент неконтролируемой гиперурикемии и низкий – применения гипоурикемической терапии среди пациентов обеих групп. После приведения показателей пола и возраста к сравнимым показателям в группах при монотерапии НПВС риск развития ГТ остался связан лишь с дозами НПВС, превышающими средние суточные ($p<0,001$; ОШ – 13,1, 95% ДИ 3,59–25,2) (табл. 4).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное ретроспективное исследование показало, что НПВС традиционно остаются группой ПВЛС, наиболее часто назначаемой врачами амбулаторного звена для купирования ПА, тогда как колхицин и ГКС предлагались в незначительном проценте (4,8% и 1,8%), что, по-видимому, связано с большим опытом применения НПВС и знанием их высокой эффективности при подагре врачами поликлиник, а также относительно невысокой стоимостью. Более 80% назначений НПВС составили диклофенак, нимесулид и мелоксикам, что объяснимо с точки зрения высокой противовоспалительной эффективности двух первых при подагре и относительной безопасностью мелоксикама.

Все случаи ГТ были обусловлены приемом НПВС как в монотерапии, так и их комбинации с другими ПВЛС несмотря на короткий период применения. Среди НПВС мелоксикам показал меньшую ГТ в сравнении с диклофенаком и эторикоксибом. Общий синдром цитолиза достигал высоких процентов: от одной четверти при применении мелоксикама до 36,4% пациентов при приеме эторикоксиба. Поскольку в предыдущем исследовании пациенты с минимальной гипертрансаминаземией (>1 ВПН АЛТ <2 ВПН) при приеме НПВС нами рассматривалась как группа риска развития ГТ, можно предположить, что при дальнейшем их приеме в тех же дозах более 11 дней имеется высокий риск развития ГТ [12].

Разницы в пропорции ГТ при монотерапии НПВС и одновременном применении 2 НПВС не выявлено, что позволяет врачу в случае сильной боли и воспаления прибегнуть на короткий период (до 3–5 дней) к назначению одного НПВС парентерально, а другого per os, не превышая средних терапевтических доз, хотя целесообразность такого комбинированного назначения НПВС критикуется и предпочтение отдается монотерапии НПВС [1, 2].

В табл. 5 представлены данные LiverTox за январь 2026 г., где собраны все сообщения о гепатотоксичности ЛС, включая лечение ПА [13]. Как видно, диклофенак и нимесулид дают наибольший процент цитолиза, при этом токсичность диклофенака и нимесулида варьирует от повышения трансаминаз до гепатита с желтухой, острой печеночной недостаточности и даже смерти. Полное восстановление функции

Таблица 5
Гепатотоксичность НПВС, по данным LiverTox
Table 5
NSAIDs hepatotoxicity by LiverTox

НПВС	Цитолиз	АЛТ >3 ВПН
Диклофенак	15%	2–4%
Нимесулид	15%	1%
Мелоксикам	7%	1%
Кеторолак	1%	1%
Этодолак	2%	1%

печени занимает от 1 до 3 месяцев после прекращения их приема. При приеме нимесулида описано более 100 случаев гепатитов с желтухой с развитием от 3–5 дней до 6 месяцев от начала приема, латентный период в среднем составил 4 недели. При этом смертность при этих гепатитах достигала 20%. Как и в нашем случае, применение мелоксикама оказалось наиболее безопасным для печени: не зарегистрировано ни одного фатального исхода или острой печеночной недостаточности.

Назначение колхицина в качестве монотерапии среди наших пациентов было безопасным для печени, а при сочетании с диклофенаком ГТ может развиваться при назначении его в суточной дозе свыше 100 мг. Комбинация НПВС и колхицина является наиболее рекомендуемой и рациональной при купировании ПА, если не превышать средние терапевтические дозы НПВС. По данным LiverTox, при применении колхицина, в том числе длительном, синдрома цитолиза не наблюдается, более того, препарат применяется off-label (вне инструкции по применению) для лечения некоторых заболеваний печени (алкогольный гепатит, первичный билиарный цирроз). Высоких доз колхицина рекомендовано избегать, так как они ассоциируются с высокой токсичностью, вовлекая и печень, проявляясь рвотой, диареей, слабостью и метаболическим ацидозом, с последующим развитием рабдомиолиза и полиорганной недостаточностью. Полагают, что синдром цитолиза в этой ситуации связан с рабдомиолизом. Современные схемы применения колхицина при ПА позволяют как добиться клинического эффекта, так и избежать нежелательных реакций [1, 2]. При назначении колхицина у людей преклонного возраста рекомендуется следить за функцией почек и печени, а также помнить об усилении токсических эффектов колхицина при одновременном назначении макролидов, циклоспорина, блокаторов кальциевых каналов и липидоснижающих препаратов.

Как монотерапия ГКС, так и добавление пролонгированных ГКС в/с или в/м к НПВС не дали случаев гепатотоксичности, что свидетельствует о безопасности и вероятном протективном эффекте ГКС в отношении печени. Применение ГКС для лечения ПА, как правило, рассматривается при противопоказаниях к применению НПВП и колхицина или при их неэффективности. При системном назначении ГКС коротким курсом в малых и средних дозах поражений печени и синдрома цитолиза не отмечают, хотя при длительном применении может наблюдаться активация вирусных гепатитов и развитие стеатоза печени, последний быстро проходит после отмены ГКС. Опасность для печени может представлять только пульс-терапия метилпреднизолоном, после которой через 1–6 недель может появиться желтуха с синдромом цитолиза.

В нашем исследовании главным риском развития ГТ у пациентов с ПА стали дозы НПВС выше средних терапевтических, что согласуется с другими исследованиями [3, 6]. Как правило, при ПА назначаются высокие дозы ПВЛС, более того, пациенты самостоятельно превышают их: суточные дозы диклофенака достигали 400 мг в сутки, а нимесулида – 600 мг. При снижении доз НПВС до средних терапевтических или отмене НПВС показатели цитолиза быстро приходили к нормализации, что свидетельствует в пользу дозозависимости среди наблюдаемых нами пациентов с ГТ.

В крупномасштабном исследовании, в котором 17 289 пациентов принимали диклофенак по разным причинам, повышение активности аминотрансфераз более 3 ВПН наблюдалось у 3,1% из них в первые 6 месяцев лечения [14]. Чаще всего диклофенак-индуцированная ГТ развивалась при применении доз от 150 мг в сутки и выше. Нимесулид, так же как и диклофенак, назначался достаточно часто пациентам с подагрой в связи с его высокой эффективностью и хорошей биодоступностью. Исследование, проведенное Traversa G. и коллегами, включившее 400 000 участников, показало, что частота серьезных осложнений со стороны печени при приеме нимесулида достигала 35,3 на 100 тыс. пациенто-лет, при приеме диклофенака – 39,2, при приеме кеторола – 66,8 и ибупрофена – 44,6. В связи с чем был сделан вывод, что прием нимесулида был ассоциирован с небольшим повышением риска ГТ [15].

Как предполагалось, более высокий процент развития ГТ при применении НПВС среди пациентов с подагрой может объясняться неблагоприятным фоном, обусловленным как коморбидностью (АГ, дислипидемия, ожирение, СД) и гиперурикемией, способствующими развитию МАЖБП, с одной стороны, так и регулярным типом употребления алкоголя, что в целом делает пациентов с подагрой группой высокого риска развития ГТ при назначении им гепатотоксичных ЛС [16]. Что касается гиперурикемии, исследования показывают ее токсическое влияние на гепатоциты и повышение печеночных ферментов крови [17].

В связи с этим при назначении пациентам с подагрой ПВЛС, в особенности НПВС, целесообразно мониторировать показатели функционального состояния печени, особенно при наличии нескольких факторов риска развития ГТ. Интерес представляет возможность оценки риска развития гепатотоксичности в соответствии с химической структурой вещества и предсказанной белковой мишенью в организме пациента. Такая механистическая модель построена Anika Liu и соавторами [18].

При наличии в анамнезе эпизодов ГТ, связанных с приемом НПВС, более рациональный подход должен рассматриваться с назначением альтернативных ПВЛС. В этих случаях колхицин в монотерапии или в комбинациях со средними или минимальными дозами НПВС и ГКС будет наиболее оптимальной опцией как при сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, так и в профилактике лекарственных поражений печени. Важным фактором борьбы с обострениями подагры и хроническим системным воспалением при ней, вызванным гиперурикемией, остается рациональная гипоурикемическая терапия.

■ ВЫВОДЫ

1. При купировании ПА колхицин и ГКС в монотерапии не вызывали ГТ.
2. Мелоксикам показал статистически меньшую ГТ в сравнении с диклофенаком и эторикоксибом при назначении пациентам с ПА.

3. Комбинации НПВС с пролонгированными ГКС внутрисуставно и внутримышечно не дали случаев ГТ, в то время как комбинации диклофенака с колхицином привели к развитию ГТ за счет превышения средних суточных доз диклофенака.
 4. Комбинации 2 НПВС в средних терапевтических дозах длительностью 3–5 дней сопровождались развитием ГТ в сравнимой пропорции при монотерапии НПВС.
 5. Случаи ГТ отличались асимптоматичностью, транзиторностью, чаще минимальной, чем умеренной, тяжестью. Семь случаев ЛИПП (5 при приеме диклофенака, 2 – нимесулида) имели благоприятную динамику.
 6. Риск развития ГТ при лечении ПА ассоциировался с превышением средних терапевтических доз НПВС.
 7. Пациентов с подагрой можно рассматривать как группу высокого риска по ГТ при назначении им гепатотоксичных ЛС.
-

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 Updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
2. Fitzgerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(6):879–895. doi: 10.1002/art.41247
3. Björnsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology*. 2005;42:481–9. doi: 10.1002/hep.20800
4. Schmeltzer PA, Kosinski AS, Kleiner DE, et al. Liver injury from nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States. *Liver International*. 2016;36(4):603–609. doi: 10.1111/liv.13032
5. Kuo C.F., Yu K.H., Luo S.F. Gout and risk of non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(6):466–71. doi: 10.3109/03009741003742797
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines Drug-induced liver injury. *J of Hepatology*. 2019;30:1–40. doi: 10.14309/ajg.0000000000001259
7. Chalasani N.P., Maddur H., Russo M.W., et al. AGA Guideline: Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(5):878–898. doi: 10.14309/ajg.0000000000001259
8. Clinical Guide «Diagnostic and treatment of patients (adult population) with liver diseases» (Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 11.11.2025 № 185). Minzdrav.gov.by
9. Wallace S., Robinson H., Masi A., et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum*. 1977;20:895–900. doi: 10.1002/art.1780200320
10. Danan G., Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Med. Sci*. 2016;17(1):14. doi: 10.3390/ijms17010014
11. Khanna D., Khanna P.P., Fitzgerald J.D., et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 2: Therapy and Antiinflammatory Prophylaxis of Acute Gouty Arthritis. *Arthritis Care Reserch*. 2012;64(10):1447–1461. doi: 10.1002/acr.21773
12. Mikhnevich E., Pavlovich T., Rayeuneva T., et al. Risk of Drug Induced Liver Injury to NSAIDs in patients with gout. *Ann Rheum. Dis*. 2018; (suppl.2) AB1024. Available at: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-eular.3130>
13. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Livertox.nih.gov
14. Laine L., Goldkind L., Curtis S.P., et al. How common is diclofenac-associated liver injury? Analysis of 17,289 arthritis patients in a long-term prospective clinical trial. *AJG*. 2009;104:356–62. doi: 10.1038/ajg.2008.149
15. Traversa G., Bianchi C., da Cas R. et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*. 2003;327(7405):18–22. doi: 10.1136/bmj.327.7405.18
16. Bessone F., Dirchwolf M., Rodil M.A. et al. Drug-induced Liver Injury in the Context of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2018;48(9):892–913. doi: 10.1111/apt.14952
17. Deb S., Sakharkar P. A Population Based Study of Liver Function amongst Adults with Hyperuricemia and Gout in the United States. *Diseases*. 9:61. doi: org/10.3390/diseases9030061
18. Liu A., Walter M., Wright P. et al. Prediction and mechanistic analysis of drug-induced liver injury (DILI) based on chemical structure. *Biol Direct*. 2021;16(1):6. doi: 10.1186/s13062-020-00285-0