

## НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ: МЕХАНИЗМЫ, КЛИНИКА, ПРОФИЛАКТИКА

**А. Дядык**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины,  
**Т. Куглер**, кандидат медицинских наук,  
**И. Цыба**, кандидат медицинских наук,  
**В. Гнилицкая**, кандидат медицинских наук,  
**А. Калуга**  
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького  
E-mail: kugler2@mail.ru

*Ведущее место в развитии ренальных побочных эффектов занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), относящиеся к числу наиболее востребованных лекарственных средств. Механизм действия НПВП связан с блокадой синтеза вазодилаторных почечных простагландинов вследствие инактивации фермента циклооксигеназы. Острый тубулоинтерстициальный нефрит – наиболее частая причина повреждения почек, вызванного приемом НПВП. Кроме того, сообщается о риске развития и прогрессирования хронической болезни почек. В связи с этим необходимо проведение контролируемых рандомизированных исследований, посвященных изучению ренальных осложнений НПВП; результаты таких исследований позволят повысить осведомленность врачей и фармацевтов по обсуждаемой проблеме. Следует строго регламентировать назначение НПВП, использовать как их оптимальные дозировки, так и оптимальную продолжительность применения, оценивать наличие факторов риска развития ренальных осложнений. С целью своевременной диагностики нефротоксичности НПВП показано динамическое исследование уровней креатинина в сыворотке крови с подсчетом скорости клубочковой фильтрации, концентрационной способности почек (проба Зимницкого) и показателей общего анализа мочи.*

**Ключевые слова:** нефрология, нестероидные противовоспалительные препараты, почки, скорость клубочковой фильтрации, острое повреждение почек, тубулоинтерстициальный нефрит, хроническая болезнь почек, простагландины.

**П**обочные эффекты лекарственных препаратов (ЛП) – серьезнейшая медицинская и социальная проблема, что объясняется [1–6]:

- нередко необоснованным назначением ЛП, применением неадекватных дозировок и немотивированной продолжительностью применения;
- взаимодействием между различными классами препаратов;
- недостаточным пониманием их фармакодинамических и фармакокинетических характеристик;
- недостаточным знанием особенностей побочных эффектов ЛП различных классов;
- отсутствием надлежащего контроля за больными при проведении лекарственной терапии;

- запоздалой диагностикой развившихся побочных эффектов, затрудняющей их устранение и повышающей неблагоприятный прогноз;
- увеличением частоты госпитализаций и летальных исходов, обусловленных побочными эффектами ЛП;
- высокими финансовыми затратами на устранение побочных эффектов.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) благодаря их уникальной анальгетической, жаропонижающей и противовоспалительной активности широко и с успехом применяются в различных разделах внутренних болезней, травматологии, оториноларингологии, урологии, офтальмологии и педиатрии.

Высокая частота (часто – необоснованная) назначения НПВП и широкий спектр побочных эффектов (в том числе – жизнеопасных), среди которых – осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (диспепсия, язвы, кровотечения и перфорация верхних и нижних отделов ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (дестабилизация АД и сердечной недостаточности, повышение риска кардиоваскулярных катастроф), печени и почек подтверждают сложность и важность изучения данной проблемы. Далее рассмотрены нефротоксические эффекты НПВП. Обсуждение других осложнений, развивающихся при применении НПВП, не является целью нашего сообщения.

### ЧАСТОТА НЕФРОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ НПВП

Применение НПВП катастрофически нарастает во всех странах [1]. Так, в Великобритании регистрируется около 15 млн назначений НПВП в год [2]; в США ежегодно выписывается 111 млн рецептов на НПВП и приблизительно 36 млн человек принимают различные анальгетические препараты (в том числе – НПВП) без рецептов. При этом используются разные фармакологические формы НПВП – пероральные, парентеральные, гели, свечи [3, 4].

В большинстве сообщений отмечается относительно невысокая частота ренальных побочных эффектов (1–4%) у лиц, длительно принимающих НПВП. Однако в связи с их широким применением частота неблагоприятных явлений, вызванных НПВП, в структуре всех применяемых ЛП составляет 25% в США и 21% в Великобритании. Высокий удельный вес серьезных побочных эффектов НПВП, при которых требуется госпитализация [5–9]. Л.А. Дударева и М.М. Батюшин побочные эффекты НПВП (в том числе – ренальные) рассматривают как национальную трагедию [10].

Во многих исследованиях и их метаанализах продемонстрирована связь развития *острого повреждения почек* (ОПП) с применением НПВП.

J. Castellsaque и С. Varas-Lorenzo [11] изучили риск развития ОПП у 386 916 больных (возраст – 50–84 года). За время наблюдения диагностировано 103 случая ОПП. У больных, получавших НПВП, риск оказался в 3 раза выше, чем в контроле (отношение рисков – ОР=3,2; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,8–5,8). Повышение риска было ассоциировано с увеличением продолжительности терапии и высокими дозами НПВП (ОР=3,4; 95% ДИ – 1,6–7,0).

В метаанализе, представленном Р. Ungprasert и соавт. [12], показано статистически значимое увеличение риска развития ОПП при применении НПВП (ОР – от 1,58 до 2,11). При этом отсутствовали различия между отдельными представителями НПВП. Риск оказался несколько ниже, но статистически недостоверным ( $p \geq 0,19$ ) у селективных препаратов циклооксигеназы-2 (ЦОГ2).

По данным метаанализа X. Zhang и соавт. [5], риск развития ОПП при использовании НПВП в общей популяции был повышен более чем на 50% (ОР=1,73; 95% ДИ – 1,44–2,07), а при наличии хронической болезни почек (ХБП) – в 2 раза.

#### СТРУКТУРА НЕФРОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ НПВП

Ведущее место в развитии ренальных побочных эффектов занимают способность НПВП уменьшать синтез вазодилаторных почечных простагландинов (ПГ), а также иммунные ответы на ЛП [1, 13, 14].

#### ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПГ

НПВП ингибируют ЦОГ, катализирующую процесс синтеза ПГ. Под влиянием ЦОГ из арахидоновой кислоты формируется циклический эндопероксид  $\text{PGG}_2$ , который затем конвертируется в  $\text{PGH}_2$  посредством пероксидации с одновременной продукцией нестабильных токсических кислородных радикалов.  $\text{PGH}_2$ , в свою очередь, конвертируется в  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGI}_2$ ,  $\text{PGF}_2$  и тромбоксан. Активируют синтез ПГ вазоактивные гормоны и цитокины, а также гипоксия, ишемия и клеточные нарушения механической природы [14]. Образование и локализация различных ПГ определяются особенностями экспрессии изоэнзимов – ЦОГ1 и ЦОГ2.

Экспрессия ЦОГ1 имеет место в артериолярной гладкой мускулатуре, в мезангиальных и эндотелиальных клетках, париетальных эпителиальных клетках капсулы Шумлянско–Боумана, в клетках кортикальных и медуллярных собирательных трубок. Экспрессия ЦОГ2 происходит в клетках *macula densa*, в эпителиальных клетках восходящей толстой части петли Генле, а также в подоцитах и артериолярной гладкой мускулатуре, в медуллярных интерстициальных клетках и клетках кортикального отдела собирательных трубок и проксимальных канальцев [15–17].

ПГ – биологически активные липиды, производные жирных кислот. Они участвуют в широком спектре физиологических и патофизиологических процессов, регулируют многочисленные ренальные функции – сосудистый тонус, солевой и водный баланс и освобождение ренина [18].

В почках генерируются преимущественно  $\text{PGE}_2$  и  $\text{PGI}_2$  и в меньшей мере –  $\text{PGF}_2$ . Вазодилаторный эффект  $\text{PGI}_2$  и  $\text{PGE}_2$  играет ведущую роль в регуляции почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), концентрационных процессов, освобождении ренина и экскреции натрия, воды и калия [4, 14, 19].

При эуволемических состояниях физиологическая роль ПГ в поддержании почечного кровотока и СКФ незначительна. При активации вазоконстрикторных гормонов – ангиотензина II (АгII), норадреналина, эндотелина и вазопрессина – цитокинов и снижении потребления натрия локальные почечные вазодилаторные  $\text{PGE}_2$  и  $\text{PGI}_2$  препятствуют их вазоконстрикторному эффекту [13, 14, 19, 20].

**Нефроотоксические эффекты НПВП** включают в себя [1, 5, 10, 12–14, 21]:

- острое обратимое вазомоторное гемодинамическое ОПП;
- острый тубулоинтерстициальный нефрит (ОТИН);
- развитие гломерулопатии с минимальными изменениями, фокального сегментарного гломерулосклероза или мембранозной нефропатии;
- нарушение экскреции электролитов и воды;
- ХБП («анальгетическая нефропатия»);
- папиллярный некроз;
- нарушение эффективности антигипертензивной и диуретической терапии;

- тубулярную обструкцию вследствие депозиции кристаллов;
- прогрессирование ХБП.

#### ВАЗОМОТОРНОЕ (ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЕ) ОПП

НПВП (включая гели) – наиболее частая причина развития вазомоторного (гемодинамического) ОПП. Данное осложнение обусловлено блокадой синтеза вазодилатирующих ПГ, ведущей к снижению кровотока в афферентных артериолах, гломерулярного гидростатического давления и СКФ.

Часто развитие вазомоторного (гемодинамического) ОПП обусловлено наличием следующих факторов риска:

- гиповолемия;
- застойная сердечная недостаточность;
- нефротический синдром;
- сахарный диабет;
- декомпенсированный цирроз печени;
- ХБП (независимо от причины, особенно III–IV стадии);
- инфекции;
- комбинация НПВП с диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонистами рецепторов АгII (АРАgII);
- пожилой возраст.

Особенности фармакокинетики НПВП могут способствовать риску нефротоксических эффектов. Метаболиты НПВП и сам препарат экскретируются преимущественно почками за счет клубочковой фильтрации и проксимальной канальцевой секреции. При снижении функции почек повышаются уровни НПВП в сыворотке крови и их метаболитов, а следовательно, риск развития побочных эффектов.

Снижение общего объема жидкости и (или) гипоальбуминемия (50–90% НПВП и их метаболитов соединяются с альбумином крови) ведут к увеличению уровней НПВП и пролонгации их выведения, что приводит к снижению синтеза ПГ [14].

Наличие одного из этих факторов обычно обуславливает развитие вазомоторного (гемодинамического) ОПП, характеризующегося умеренной ретенцией натрия и воды, снижением диуреза, увеличением массы тела (обычно на 1–2 кг). В ряде случаев наблюдается незначительное повышение концентраций креатинина и калия в сыворотке крови, снижение СКФ. При гемодинамическом ОПП обычно отсутствуют протеинурия и гематурия (могут выявляться гиалиновые цилиндры), а также артериальная гипертензия (АГ). При своевременной диагностике гемодинамического ОПП и незамедлительной отмене препарата прогноз обычно благоприятный [13, 14, 22].

#### ОТИН

В последние годы отмечается существенное увеличение распространенности ОТИН, обусловленного применением различных ЛП (лекарственный ОТИН). Одно из ведущих мест в его развитии отводится НПВП. По данным прижизненного морфологического исследования почек, доля лекарственного ОТИН среди всех случаев ОПП – 15–25% [23–27].

Риск развития ОТИН, обычно сопровождающего ОПП, показан во многих исследованиях и метаанализах, ряд которых приведен ранее.

#### ПАТОГЕНЕЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОТИН

Патогенез лекарственного ОТИН недостаточно изучен [25, 28, 29]. Различные ЛП продуцируют неоднозначные иммунные ответы. Так, если антибиотики часто вызывают системную аллергическую реакцию, включающую в себя лихорадку, кожную сыпь, эозинофилию и артралгии, то НПВП

индуцируют клеточно-модифицированный иммунный ответ, нередко протекающий без системных проявлений, т.е. лихорадки, эозинофилии и кожной сыпи [23, 30, 31].

Нефритогенный иммунный ответ представляет собой многоступенчатый комплексный процесс, имеющий 4 этапа: распознавание антигена, его презентация, иммунная реакция и эффекторная фаза [32].

Ряд аргументов свидетельствуют о ведущей роли иммунных механизмов в развитии лекарственного ОТИН [19, 25, 33]:

- развитие ОТИН наблюдается у незначительного числа больных, принимающих ЛП;
- ОТИН не является дозозависимым;
- ОТИН может сопровождаться экстраренальными проявлениями реакции гиперчувствительности;
- рецидив ОТИН наблюдается при повторном применении «причинного» препарата.

Развитие лекарственного ОТИН обусловлено гиперчувствительной реакцией замедленного типа, направленной против структур интерстиция и тубулярных клеток [23, 31].

Нарушение синтеза ПГ под влиянием НПВП снижает их ингибиторное действие на функцию Т-клеток, активируя иммунную реакцию и освобождение цитокинов. Наличие в интерстициальных инфильтратах почек Т-клеток свидетельствует о роли клеточно-модифицированных иммунных механизмов.

Ингибция ЦОГ также может вести к нарушению метаболизма арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути, в результате чего активируется альтернативный липооксигеназный путь ее окисления, что приводит к увеличению продукции провоспалительных лейкотриенов [6, 14, 19, 34]

#### МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЛЕКАРСТВЕННОГО ОТИН

Макроскопически почки при лекарственном ОТИН нередко отечны и увеличены. При микроскопическом исследовании выявляются нарушения нормальной почечной архитектоники вследствие лимфогистиоцитарной инфильтрации интерстиция с вовлечением в патологический процесс канальцевого аппарата, что именуется тубулитом, который характеризуется повреждением тубулярной базальной мембраны, дистрофическими изменениями и некрозом тубулярных эпителиальных клеток. Тубулиты могут быть фокальными или диффузными. В интерстициальных воспалительных инфильтратах доминируют лимфоциты, включающие в себя CD4<sup>+</sup> Т-клетки и в меньшей мере – CD8<sup>+</sup> Т-клетки, плазматические клетки, натуральные киллеры и макрофаги [19, 24, 28, 31, 35, 36].

У больных с высокой протеинурией и развитием нефротического синдрома изменения в гломерулах напоминают таковые при гломерулопатии с минимальными изменениями или мембранозной гломерулопатии. Механизм развития высокой протеинурии связывают с высвобождением лейкотриенов, ведущих к повышению гломерулярной проницаемости для белка. По данным М. Radford и соавт. [37], >10% случаев мембранозной нефропатии обусловлены приемом НПВП [31, 38, 39].

#### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА НПВП-ИНДУЦИРОВАННОГО ОТИН

ОТИН обычно развивается после длительного применения (недели, месяцы) НПВП в отличие от β-лактамов антибиотиков, при приеме которых время развития ОТИН часто составляет 10–14 дней [40].

Клинические проявления НПВП-индуцированного ОТИН варьируют от классического аллергического варианта, протекающего с лихорадкой, кожной сыпью, эозинофилией и артралгиями, до субклинического течения, характеризующегося преимущественно изменениями лабораторных параме-

тров. В отличие от таковых при приеме антибиотиков экстраренальные проявления при НПВП-индуцированном ОТИН наблюдаются реже. Частота их составляет 10–20% [23, 24].

При развитии ОТИН нередко наблюдаются общая слабость, недомогание, тошнота (рвота), боль в поясничной области, повышение уровней креатинина в сыворотке крови, снижение СКФ, патологические изменения в моче, а также анамнестические указания на предшествующие аллергические реакции лекарственного генеза (в том числе – на НПВП). Снижение концентрационной способности почек – один из первоначальных лабораторных признаков ОТИН. Общий анализ мочи выявляет протеинурию разной выраженности, «стерильную» лейкоцитурию, лейкоцитарные цилиндры, эозинофилию и гематурию. Эозинофилия позволяет подтвердить диагноз ОТИН (чувствительность – 67%, специфичность – 83%). Однако ее отсутствие не отрицает наличия ОТИН [13, 31, 41, 42].

АД обычно не повышено. Возможно развитие АГ при олигурическом варианте ОПП [43]. В одних случаях наблюдается умеренное повышение уровня креатинина в сыворотке крови и снижение СКФ, в других – тяжелая клиническая картина ОПП с олигурией, когда часто (более чем в 40% случаев) требуется проведение гемодиализа (ГД). При своевременной диагностике ОТИН и немедленной отмене НПВП необходимость в ГД наблюдается реже [25].

#### ДИАГНОСТИКА НПВП-ИНДУЦИРОВАННОГО ОТИН

Развитие приведенных выше клинических и (или) лабораторных изменений у больного, принимающего НПВП, позволяет предположить ОТИН.

«Золотым стандартом» в диагностике ОТИН является прижизненное морфологическое исследование почек. Воспалительные изменения, описанные в разделе «Морфологическая картина лекарственного ОТИН», включают в себя интерстициальное воспаление и тубулит [23, 31, 35, 36, 44].

#### ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА И ПРОГНОЗ ПРИ НПВП-ИНДУЦИРОВАННОМ ОТИН

При своевременной диагностике ОТИН и немедленной отмене препарата у части больных возможно самостоятельное восстановление почечной функции, что более вероятно при продолжительности ОПП < 2 нед. Неблагоприятный прогноз обычно наблюдается при более длительных сроках ОПП. Восстановление почечной функции нередко – неполное и характеризуется персистенцией повышенных сывороточных уровней креатинина и снижением СКФ, относительной плотности мочи, протеинурией, лейкоцитурией и гематурией, что обозначается как ХБП [25, 31].

Учитывая, что НПВП-индуцированный ОТИН представляет собой эффект препаратов этого класса, повторное назначение другого представителя НПВП не рекомендуется. При необходимости показаны меры, направленные на нормализацию водного и электролитного гомеостаза и АД. Показания к проведению ГД – неконтролируемая гиперкалиемия, прогрессирующая азотемия и нарастание интоксикационного синдрома [24, 25, 31].

Иммунный ответ, лежащий в основе НПВП-индуцированного ОТИН, предполагает проведение иммуносупрессивной терапии. К сожалению, мы не располагаем ни одним рандомизированным контролируемым исследованием (РКИ), посвященным оценке эффективности глюкокортикостероидов (ГКС) и препаратов цитотоксического действия (азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин, микофенолата мофетил) при ОТИН, индуцированном НПВП, антибиотиками или ингибиторами протонной помпы. В связи с этим отно-



шение к проведению иммуносупрессивной терапии и оценке ее эффективности сегодня базируется на результатах обычных клинических исследований (в большинстве своем – ретроспективных), результаты которых неоднозначны [24, 25, 31]. В одних исследованиях установлен благоприятный эффект ГКС [45, 46], в других – его отсутствие [47].

Препараты цитотоксического действия применялись у малого числа больных с ОТИН лекарственного генеза, в связи с чем их эффективность остается неопределенной и подлежит дальнейшему изучению. Как и в случае с ГКС, необходимо проведение РКИ для определения возможностей иммуносупрессивной терапии при лекарственном ОТИН [23–25, 31].

Нам представляется заслуживающей внимания позиция авторитетных французских и американских нефрологов [25, 31] относительно лечебной тактики у больных с лекарственным ОТИН. По их мнению:

- препарат, индуцировавший развитие ОТИН, должен быть незамедлительно отменен, после чего в части случаев наблюдается спонтанное выздоровление в течение 3–7 дней; если этого не произошло, следует рассмотреть вопрос о биопсии почки для верификации диагноза;
- при отсутствии улучшения функции почек в течение 1 нед после отмены препарата показано назначение ГКС (преднизолон перорально по 0,5–1,0 мг/кг/сут) на 3–4 нед с последующим медленным снижением первоначальной дозы и отменой в течение 3 мес; улучшение клинической картины обычно наблюдается в первые 2 нед от начала терапии ГКС;
- при отсутствии заметного улучшения функции почек в течение 3–4 нед или непереносимости ГКС возможно назначение препаратов цитотоксического действия (микофенолата мофетил, циклофосфамид, циклоспорин).

#### НПВП и ХБП

Данные о влиянии НПВП на развитие и прогрессирование ХБП довольно противоречивы. В одних исследованиях и мета-анализах не установлено неблагоприятного влияния НПВП на течение ХБП или ее развитие. Так, P. Nderitu и соавт. [48] не выявили существенного влияния регулярного применения НПВП на прогрессирование ХБП (отношение шансов – ОШ=0,96; 95% ДИ – 0,86–1,07). Только при их высоких дозировках наблюдалось увеличение темпов прогрессирования (снижение СКФ $\geq$ 15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> в течение 2-летнего периода) снижения функции почек на 26% (ОШ=1,26; 95% ДИ – 1,06–1,50). Авторы данного исследования считают, что при III–IV стадии ХБП приемлемо применение низких дозировок НПВП.

J. Kohlhagen и соавт. [49] сравнили распространенность ХБП среди ревматологических больных, регулярно принимавших НПВП, и в группе контроля. ХБП имела место у 1 из 5 ревматологических больных, длительно принимавших НПВП, но не превышала таковую у пациентов группы контроля, не получавших НПВП. L. Agodoa и соавт. [50] также не выявили отчетливой связи между регулярным применением НПВП и повышенным риском развития ХБП.

J. Yaxley, T. Litfin [51] проанализировали результаты 9 исследований (n=12 418), посвященных изучению влияния НПВП на развитие ХБП, и отметили отсутствие доказательств риска развития «анальгетической нефропатии», т.е. ХБП, развивающейся при длительном применении анальгетиков. Однако авторы отмечают, что конечной точкой большинства исследований, включенных в метаанализ, являлась терминальная стадия почечной недостаточности (ТСПН), а не «анальгетическая нефропатия» или какая-либо другая

стадия ХБП. Любые результаты, основанные на таких данных, сомнительны, поскольку «анальгетическая нефропатия» переходит в ТСПН относительно нечасто.

Результаты других исследований свидетельствуют о нефротоксичности НПВП, проявляющейся ухудшением функции почек [52]. Yu-Kang Chang и соавт. [53] продемонстрировали прогрессирующее снижение СКФ у больных с ТСПН. Авторы пришли к заключению, что применение НПВП может быть «последней каплей», усугубляющей ТСПН, при которой требуется проведение ГД. По их мнению, даже кратковременное применение НПВП у больных с ТСПН неприемлемо (ОШ=2,73; 95% ДИ – 2,62–2,84 – для неселективных НПВП и ОШ=2,17; 95% ДИ – 1,83–2,57 – для целекоксиба). Значительно больший риск наблюдался при парентеральном применении НПВП (ОШ=8,66; 95% ДИ – 6,12–20,19), чем при оральном, особенно при использовании в течение 2 нед. Yu-Kang Chang и соавт. [53] указали также на повышение нефротоксичности НПВП у пациентов, которым проводилась экскреторная урография с применением контрастного вещества (ОШ=5,89).

Ретроспективное исследование A. Schwarz [54] морфологически подтвержденных случаев ОТИН (1068 биопсий почек с 1968 по 1997 г.) выявило, что анальгетики, особенно НПВП, представляют собой фактор риска развития ХБП. Нарушение почечной функции было обратимым в 69% случаев и необратимым – в 31%; при этом НПВП стали причиной развития ХБП в 56% случаев.

Данные Y. Ingrassiotta [55] свидетельствуют о статистически значимом увеличении риска ХБП при применении НПВП. Было обнаружено значительное увеличение риска ХБП при краткосрочном использовании кеторолака (ОШ=2,54; 95% ДИ – 1,45–4,44), мелоксикама (ОШ=1,98; 95% ДИ – 1,01–3,87) и пироксикама (ОШ=1,95; 95% ДИ – 1,19–3,21). Авторы предполагают, что применение НПВП с большим периодом полувыведения, таких как оксикамы, связано с повышенным риском ХБП.

#### НПВП и АД

ЦОГ1/ЦОГ2-зависимый синтез ПГ играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса. ПГ взаимодействуют с ренин-ангиотензиновой системой, модулируя вазоконстрикторный и антидиуретический эффекты АгII. ПГ поддерживают гомеостаз, действуя на почечный сосудистый тонус (в частности, прегломерулярных и постгломерулярных артериол) и почечный транспорт жидкости и натрия.

У здоровых лиц применение НПВП может сопровождаться незначительным ( $\approx$ 5 мм рт. ст.) повышением АД или отсутствием такового. В то же время у больных АГ НПВП могут вести как к значимому повышению АД, так и нарушать антигипертензивный эффект ИАПФ, АРАГII,  $\beta$ -адреноблокаторов и диуретиков [4, 13, 14, 21, 56].

#### НПВП и ГИПЕРКАЛИЕМИЯ

У здоровых лиц применение НПВП может ассоциироваться с незначительным повышением уровней калия в сыворотке крови. У больных с факторами риска развития ОПП, у пожилых, при комбинированном приеме НПВП с ИАПФ, АРАГII, антагонистами альдостерона имеет место риск существенного повышения уровня калия в сыворотке крови. Так как ПГЕ2 и ПГI2 стимулируют почечное освобождение ренина, ингибция их синтеза, обусловленная НПВП, ведет к снижению секреции ренина и освобождения альдостерона, формируя гипоренинемический гипоальдостеронизм с развитием присущей ему гиперкалиемии. Кроме того, НПВП непосредственно нарушают секрецию калия в дистальных сегментах нефрона [1, 4, 14, 20].

## НПВП И РЕТЕНЦИЯ НАТРИЯ

ПП ингибируют реабсорбцию NaCl в толстом восходящем отделе петли Генле и собирательных трубках. Кроме того, они ингибируют эффект вазопрессина в собирательных трубках [14]. Нарушение этих механизмов, наблюдающееся под влиянием НПВП, может провоцировать развитие отеков или усугублять их при застойной сердечной недостаточности, нефротическом синдроме и декомпенсированном циррозе, а также снижать эффективность диуретиков [1–4, 13, 14, 19].

Применение НПВП неуклонно растет в разных областях медицины, в связи с чем важно повышать осведомленность врачей и фармацевтов о риске развития НПВП-ассоциированных ренальных побочных эффектов. Следует учитывать, что даже кратковременное применение НПВП может вызвать не только ОПП с возможным благоприятным исходом, но и постоянное снижение функции почек вплоть до развития ТСПН, когда требуется проведение ГД. Учитывая противоречивость данных ретроспективных исследований о влиянии НПВП на развитие и прогрессирование ХБП, необходимо проведение крупных РКИ.

Для профилактики нефротоксических эффектов НПВП следует руководствоваться следующими принципами:

- прежде всего необходимо строго регламентировать назначение НПВП, использовать как их оптимальные дозировки, так и оптимальную продолжительность применения, ограничить (а возможно, и запретить) использование НПВП без рецептов;
- перед назначением НПВП следует оценить наличие факторов риска развития нефротоксических осложнений, в том числе риск межлекарственных взаимодействий (диуретики, ИАПФ, АРАПГ, антагонисты альдостерона);
- с целью своевременной диагностики нефротоксических почечных эффектов показано динамическое исследование уровней креатинина в сыворотке крови, СКФ и концентрационной способности почек (проба Зимницкого), наличия протеинурии и (или) гематурии, и (или) лейкоцитурии, и (или) цилиндратурии, и (или) эозинофилии.

\* \* \*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

- Musu M. et al. Acute nephrotoxicity of NSAID from the foetus to the adult // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2011; 15 (12): 1461–72.
- Davis A., Registrar G. The dangers of NSAIDs: look both ways // Br. J. Gen. Pract. – 2016; 66 (645): 172–3. DOI: 10.3399/bjgp16X684433.
- Pai A. Keeping kidneys safe: the pharmacist's role in NSAID avoidance in high-risk patients // Pharmacy Today. – 2014; 20 (12): 54–64.
- Hörl W. et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Kidney // Pharmaceuticals (Basel). – 2010; 3 (7): 2291–321.
- Zhang X. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis // BMC Nephrol. – 2017; 18: 256. DOI: 10.1186/s12882-017-0673-8.
- Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis // Kidney Int. – 2001; 60 (2): 804–17. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.060002804.x.
- Dreischulte T., Morales D., Bell S. et al. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury // Kidney Int. – 2015; 88 (2): 396–403. DOI: 10.1038/ki.2015.101.
- Смирнов А.В., Добронравов В.А. и рабочая группа членов Ассоциации нефрологов России. Национальные рекомендации «Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии». Ч. 1 (2015) // Почка. – 2016; 2 (16): 63–84.
- Смирнов А.В., Добронравов В.А. и рабочая группа членов Ассоциации нефрологов России. Национальные рекомендации «Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии». Ч. 2 // Почка. – 2016; 3 (17): 39–52.
- Дударева Л.А., Батюшин М.М. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит, индуцированный приемом нестероидных противовоспалительных препаратов: эпидемиологические особенности и возможности ранней диагностики // Нефрология. – 2013; 17 (5): 22–6.
- Huerta C., Castellsaque J., Varas-Lorenzo C. et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of ARF in the General Population // Am. J. Kidney Dis. – 2005; 45: 531–9.
- Ungprasert P. et al. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies // Eur. J. Intern. Med. – 2015; 26 (4): 285–91. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.03.008.
- Чельцов В.В. НПВС – нефропатии // Клин. нефрология. – 2011; 5: 17–23.
- Schlondorff D. Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Kidney Int. – 1993; 44 (3): 643–53.
- Crofford L. COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions // J. Rheumatol. Suppl. – 1997; 49: 15–9.
- Adegboye P. et al. Immunohistochemical expression of cyclooxygenase-2 in normal kidneys // Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. – 2004; 12: 71–4.
- Komhoff M. Cyclooxygenase-2 selective inhibitors impair glomerulogenesis and renal cortical development // Kidney Int. – 2000; 57: 414–22.
- Jonson A. NSAIDs and increased blood pressure. What is clinical significance? // Drug Safety. – 1997; 17: 277–89.
- Brodsky S., Nadashy T. Acute and chronic tubulointerstitial nephritis. Heptinstall's Pathology of the Kidney. Ch. 25 / Philadelphia: Wolters Kluwer, 1111–65.
- Gambaro G., Perazella M. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors // J. Intern. Med. – 2003; 253 (6): 643–52.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современ. ревматол. – 2015; 9 (1): 4–23 DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.
- Perazella M., Luciano R. Review of select causes of drug-induced AKI // Expert Rev. Clin. Pharmacol. – 2015; 8 (4): 367–71 DOI: 10.1586/17512433.2015.1045489.
- Baker R. Acute tubulointerstitial nephritis: overview. Oxford Textbook of Clinical Nephrology (4 ed.) 2016. Section 4. Chapter 83: 669–677.
- Kelly C., Neilson E. Tubulointerstitial diseases. Brenner and Rector's the Kidney edited by Karl Skorecki et al. 10 ed. / Elsevier, 2016; Ch. 36: 1209–30.
- Krishnan N., Perazella M. Drug-induced acute interstitial nephritis // Kidney Dis. – 2015; 9: 3–13.
- Leonard Ch. et al. Proton pump inhibitors and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute interstitial nephritis and acute kidney injury // Pharmacoepidemiol. Drug Safety. – 2012; 21: 1155–72.
- Nast C. Medication-Induced Interstitial Nephritis in the 21st Century // Adv Chronic Kidney Dis. – 2017; 24 (2): 72–9.
- Baker R., Pusey C. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis // Nephrol. Dial. Transplant. – 2004; 19: 8–11.
- Rossert J., Fischer E. Acute interstitial nephritis. In: Johnson R., Feehally J., eds. Comprehensive clinical nephrology / St Louis, Mosby, 2000; 62.1–62.9.
- Perazella M., Markowitz G. Drug-induced acute interstitial nephritis // Nat. Rev. Nephrol. – 2010; 6 (8): 461–70.
- Izzedine H., Guetin V. Drug-induced acute tubulointerstitial nephritis. Oxford Textbook of Clinical Nephrology (4 ed.) Section 4. Chapter 84: 679–86.
- Neilson E. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis // Kidney Int. – 1989; 35: 1257.
- Chang C., Gershwin M. Drugs and autoimmunity—a contemporary review and mechanistic approach // J. Autoimmun. – 2010; 34: J266–75.
- Singh N., Ganguli A., Prakash A. Drug-induced kidney diseases // J. Assoc. Physicians India. – 2003; 51: 970–9.
- Kasiske B., Keane W. Laboratory assesment of renal biopsy. Brenner and Rector's the Kidney edited by Karl Skorecki et al. 10 ed. / Elsevier, 2016; 1137–74.
- Walker P. The renal biopsy // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2009; 133: 181–8.
- Radford M. Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // JAMA. – 1996; 276 (6): 466–9.

38. Warren G., Korbet S., Schwartz M. et al. Minimal change glomerulopathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs // *Am. J. Kidney Dis.* – 1989; 13 (2): 127–30.

39. Mohammed S. Risk factors for occurrence and recurrence of diabetic foot ulcers among Iraqi diabetic patients // *Diabet Foot Ankle.* – 2016; 7: 29605. DOI: 10.3402/dfa.v7.29605.

40. Pirani C. et al. Renal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Contrib. Nephrol.* – 1987; 55: 159–75.

41. Батюшкин М.М. Роль анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов в развитии интерстициального поражения почек // *Нефрология и диализ.* – 2008; 8 (3): 239–43.

42. Пентюк О.О. Нефротоксичність лікарських засобів: клінічні прояви, патофізіологічні механізми та підходи до лікування // *Рац. фармакотерапія.* – 2009; 1: 21–7.

43. Blowey D. Nephrotoxicity of over-the-counter analgesics, natural medicines and illicit drugs // *Adolesc. Med.* – 2005; 16: 31–43.

44. Сигитова О.Н., Архипов Е.В. Тубулоинтерстициальный нефрит // *Вестн. совр. клин. медицины.* – 2010; 3 (3): 45–9.

45. Gonzales E., Gutierrez E., Galeano C. et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis // *Kidney Int.* – 2008; 73 (8): 940–6.

46. Muriithi A., Leung N., Valeri A. et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993–2011: a case series // *Am. J. Kidney Dis.* – 2014; 64: 558–66.

47. Clarkson M. et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004; 19 (11): 2778–83.

48. Nderitu P., Doos L., Jones P. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review // *Family Practice.* – 2013; 30: 247–55. DOI: 10.1093/fampra/cms086.

49. Kohlhagen J. et al. Does regular use of non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of renal disease? // *Nephrology.* – 2002; 7 (1): 5–11 DOI: 10.1046/j.1440-1797.2002.00069.x.

50. Agodoa L., Francis M., Eggers P. Association of analgesic use with prevalence of albuminuria and reduced GFR in US adults // *Am. J. Kidney Dis.* – 2008; 51: 573–83.

51. Yaxley J., Litfin T. Non-steroidal anti-inflammatories and the development of analgesic nephropathy: a systematic review // *Ren. Fail.* – 2016; 38 (9): 1328–34. DOI: 10.1080/0886022X.2016.1216708.

52. Мухин Н. и соавт. Поражение почек, обусловленное злоупотреблением неопиоидными анальгетиками // *Врач.* – 2006; 3: 34–7.

53. Chang Yu-Kang. Increased Risk of End-Stage Renal Disease (ESRD) Requiring Chronic Dialysis is Associated With Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) // *Medicine (Baltimore).* – 2015; 94 (38): e1362. DOI: 10.1097/MD.0000000000001362.

54. Schwarz A., Krause P., Kunzendorf U. et al. The outcome of acute interstitial nephritis: Risk factors for the transition from acute to chronic interstitial nephritis // *Clin. Nephrol.* – 2000; 54: 179–90.

55. Ingrassiotta Y., Sultana J., Giorgianni F. et al. Association of Individual Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Chronic Kidney Disease: A Population-Based Case Control Study // *PLoS One.* – 2015; 10 (4): e0122899. DOI: 10.1371/journal.pone.0122899.

56. Armstrong E., Malone D. The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure, with an emphasis on newer agents // *Clin. Ther.* – 2003; 25: 1–18.

#### NEPHROTOXICITY OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS: MECHANISMS, CLINICAL PRESENTATIONS, PREVENTION

Professor **A. Dyadyk**, MD, Honored Science and Technology Worker of Ukraine; **T. Kugler**, Candidate of Medical Sciences; **I. Tsyba**, Candidate of Medical Sciences; **V. Gnilitkaya**, Candidate of Medical Sciences; **A. Kaluga** Maksim Gorky Donetsk National Medical University

*Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) that are among the most popular classes of drugs are a leading cause of renal side effects. The mechanism of action of NSAIDs is associated with blockade of synthesis of renal vasodilator prostaglandins due to inactivation of the enzyme cyclooxygenase. Acute tubulointerstitial nephritis is the most common cause of NSAID-induced kidney injury. In addition, the risk of development and progression of chronic kidney disease has been reported. In this connection, it is necessary to conduct controlled randomized studies of renal complications caused by NSAIDs; the results of these studies will increase awareness of the problem discussed among physicians and pharmacists. It is necessary to strictly regulate the prescription of NSAIDs, to use both their optimal dosages and optimal use duration, and to assess the presence of risk factors for renal complications. To timely diagnose the nephrotoxicity of NSAIDs, a follow-up study of serum creatinine levels should be done calculating glomerular filtration rate, renal concentrating ability (Zimnitsky's test), and complete urinalysis indices.*

**Key words:** nephrology, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, kidneys, glomerular filtration rate, acute kidney injury, tubulointerstitial nephritis, chronic kidney disease, prostaglandins.

## БИОРЕГУЛЯЦИОННЫЙ ПОДХОД В ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СУСТАВОВ

Биорегуляционный подход предполагает использование для лечения остеоартрозов различной локализации комплексного гомеопатического препарата **Цель Т**, который, в отличие от нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), обладает минимальным количеством побочных эффектов.

Препарат доступен в форме мази, таблеток и раствора для инъекций, что облегчает индивидуальный подбор режима терапии. В частности, мазь **Цель Т** можно применять у пациентов с 12 лет (отпускается без рецепта).

Натуральные компоненты **Цель Т** успешно применяются для лечения суставных болей, активируют внутриклеточные процессы и стимулируют восстановление пораженных тканей сустава; предотвращают патологическую васкуляризацию хряща и хрящевой кости, способствуют реконструкции и защите хряща.

**Цель Т** не только купирует боль, но и восстанавливает метаболизм суставных тканей, в то время как НПВП действуют только на болевой компонент.

**Цель Т** имеет незначительное количество побочных эффектов и противопоказаний (повышенная чувствительность к отдельным натуральным компонентам — см. инструкцию по применению).

**Цель Т** целесообразно комбинировать с комплексным препаратом **Траумель С**, в состав которого входят растительные и минеральные компоненты. **Траумель С** обладает противовоспалительным действием, уменьшает боль, отеки и кровоизлияния и стимулирует иммунные процессы.

**Траумель С** выпускается в различных формах (капли, таблетки, мазь и ампулы для инъекций). Мазь, таблетки и капли доступны без рецепта.

Эффективность препаратов **Цель Т** и **Траумель С** доказана в крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях<sup>1, 2</sup>.

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА  
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.**



<sup>1</sup> Ван Хазелен Р. Лекарственный препарат Траумель С: интегративный обзор доказательств эффективности // *Врач.* – 2017; 3: 47–51.

<sup>2</sup> Lozada C. et al. A multi-center double-blind, randomized, controlled trial (db-rct) to evaluate the effectiveness and safety of co-administered Traumeel® (Tr14) and Zeel® (Ze14) intra-articular (IA) injections versus IA placebo in patients with moderate-to-severe pain associated with OA of the knee // *Arthritis Rheumatol.* – 2014; 66 (Suppl. 10): 1266.