

Влияние селективности и периода полувыведения нестероидных противовоспалительных препаратов на развитие субклинического поражения почек

Жигалов С.А., Марасаев В.В.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия
150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

Цель исследования — изучение влияния селективности и периода полувыведения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на развитие субклинического поражения почек (СПП).

Пациенты и методы. В исследование включено 80 пациентов с верифицированным диагнозом ревматоидного артрита (РА). Пациенты заполняли специально разработанную анкету для изучения лекарственного анамнеза. Проводилось стандартное общеклиническое обследование. В качестве маркеров СПП определяли концентрацию в моче альбумина, α_1 -микроглобулина (α_1 -МГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ). Контрольную группу составили 20 практически здоровых испытуемых, сопоставимых по возрасту и полу.

Результаты. Лекарственную терапию получали 80 пациентов, страдающих РА. Из них базисные противовоспалительные препараты принимали 82,5%, НПВП — 87,5%. Сравнивали уровень маркеров СПП в трех группах обследованных: в группе получавших НПВП, в группе не получавших НПВП и в группе контроля. Установлены статистически достоверные различия для всех групп ($p < 0,05$). В результате сравнения уровня маркеров СПП в группах, получавших селективные ($n=18,6\%$) и неселективные ($n=68,6\%$) ингибиторы циклооксигеназы 2 (ЦОГ2), а также в группе контроля статистически достоверной разницы не выявлено. При сравнении уровня маркеров СПП в группах, получавших «длительноживущие» ($n=8,6\%$) и «короткоживущие» ($n=80\%$) НПВП, отмечено достоверное повышение уровня α_1 -МГ в группе пациентов, получавших «длительноживущие» НПВП, по сравнению с группой пациентов, принимавших «короткоживущие» НПВП. При оценке показателей АЛТ, ЩФ и микроальбуминурии выявлена похожая тенденция, однако не достигавшая статистической достоверности.

Выводы. НПВП характеризуются определенным нефротоксическим эффектом. При этом разработка селективных ингибиторов ЦОГ2 не решила проблемы нефротоксичности. НПВП с длительным периодом полувыведения обладают большей нефротоксичностью. Имеющиеся данные создают предпосылки для более дифференцированного использования НПВП, особенно у пациентов с РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; нестероидные противовоспалительные препараты; α_1 -микроглобулин; поражение почек.

Контакты: Сергей Алексеевич Жигалов; sergey.zhigalov@gmail.com

Для ссылки: Жигалов СА, Марасаев ВВ. Влияние селективности и периода полувыведения нестероидных противовоспалительных препаратов на развитие субклинического поражения почек. Современная ревматология. 2016;10(4):28–34.

Impact of the selectivity and half-life of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the development of subclinical kidney injury

Zhigalov S.A., Marasaev V.V.

Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia
5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl 150000

Objective: to investigate the impact of the selectivity and half-life of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on the development of subclinical kidney injury (SKI). A standard physical examination was made.

Patients and methods. The study included 80 patients with a verified rheumatoid arthritis (RA) diagnosis. The patients filled in a specially designed questionnaire to explore a history of drug use. As markers of SKI, the investigators determined the concentrations of albumin, α_1 -microglobulin (α_1 -MG), alanine aminotransferase (ALT), and alkaline phosphatase (ALP) in urine. A control group consisted of 20 apparently healthy individuals matched for age and gender.

Results. 80 patients suffering from RA received drug therapy. Of them, 82.5% and 87.5% took NSAIDs and disease-modifying antirheumatic drugs, respectively. The levels of SKI markers were compared in three groups of the examinees: 1) NSAID-treated patients; 2) NSAID-untreated patients; 3) a control group. There were statistically significant differences between all the groups ($p < 0.05$). Comparison of the levels of SKI markers revealed no statistically significant difference in the groups receiving selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors ($n=18.6\%$), in those taking nonselective ones ($n=68.6\%$), and the control group. Comparison of the levels of SKI markers demonstrated significantly higher

α_1 -MG levels in the long-acting NSAID groups ($n=8.6\%$) than in the short-acting NSAID group ($n=80\%$). ALT, ALP, and microalbuminuria showed a similar trend that failed to reach statistical significance.

Conclusion: NSAIDs remain a group of medications with a certain nephrotoxic effect. At the same time, the design of selective COX-2 inhibitors has failed to solve the problem of nephrotoxicity. NSAIDs with long half-lives are characterized by greater nephrotoxicity. The available data provide preconditions for the more differentiated use of NSAIDs, particularly in patients with RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; α_1 -microglobulin, kidney injury.

Contact: Sergey Alekseevich Zhigalov; sergey.zhigalov@gmail.com

For reference: Zhigalov SA, Marasaev VV. Impact of the selectivity and half-life of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the development of subclinical kidney injury. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):28–34.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-28-34>

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов. Распространенность РА составляет около 0,7%. Ежегодная заболеваемость — приблизительно 0,02%. Частота поражения почек при РА, по данным разных авторов, колеблется от 35 до 73% [1], при этом основную роль играет лекарственное воздействие.

По данным литературы, выраженные побочные эффекты со стороны почек зарегистрированы при использовании циклоспорина, солей золота и D-пенициллина, в то время как метотрексат (МТ, в иммуносупрессивных дозах), азатиоприн, противовоспалительные препараты, сульфасалазин, лефлуномид, этанерцепт и инфликсимаб не обладали значимой нефротоксичностью [2].

Безусловно, наибольшее количество исследований посвящено развитию лекарственной нефропатии при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), от применения которых в ближайшем будущем вряд ли удастся отказаться. Токсичность НПВП определяется прежде всего их селективностью. Ранее предполагалось, что изоформа циклооксигеназы (ЦОГ) регулирует физиологические эффекты простагландинов. В то время как увеличение уровня ЦОГ 2-го типа в тканях происходит при воспалительных процессах. Все это послужило основой для создания новой генерации селективных НПВП (с-НПВП), обладающих всеми положительными сторонами неселективных НПВП (н-НПВП), но меньшей токсичностью. Однако в дальнейшем было показано, что ЦОГ2 постоянно синтезируется в различных отделах нефрона и его метаболиты играют существенную роль в функционировании как клубочка, так и канальцевого аппарата почки [3, 4], а основной причиной нефротоксичности является снижение тканевой концентрации простагландинов, которые синтезируются обеими изоформами ЦОГ [3, 4]. Так, в экспериментах на животных и в исследованиях у здоровых добровольцев выявлено, что в условиях сниженного потребления натрия ингибиторы ЦОГ2 повышают артериальное давление, снижают почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации (СКФ), создавая тем самым предпосылки для развития как острой, так и хронической нефротоксичности [5, 6].

Прежде всего, к фармакокинетическим особенностям, влияющим на токсичность НПВП, относится период их полувыведения ($T_{1/2}$). В зависимости от этого все НПВП делятся на «короткоживущие» ($T_{1/2} < 6$ ч) и «длительноживущие» ($T_{1/2} > 6$ ч). Отмечено, что более длительная циркуляция препарата в крови связана с пролонгированием терапевтиче-

ского эффекта (что, несомненно, является большим плюсом при лечении хронической боли), однако это же свойство создает предпосылки для усиления токсических эффектов НПВП [7]. Особую осторожность при назначении «длительноживущих» препаратов нужно соблюдать у пациентов с уже имеющимся функциональным дефектом почек. Данная особенность нашла отражение в рекомендациях по ведению пациентов с хронической болью и хронической болезнью почек [8].

Работы, посвященные изучению влияния фармакокинетических особенностей НПВП на развитие нефротоксических эффектов у пациентов с РА, немногочисленны и их данные порой противоречивы.

Цель исследования — изучение роли селективности и периода полувыведения НПВП на развитие субклинического поражения почек (СПП).

Пациенты и методы. В исследование включено 80 пациентов с верифицированным, согласно критериям Американской ассоциации ревматологов (АРА, 2010) [9], диагнозом РА, проходивших лечение в ревматологическом отделении ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница». Перед исследованием все пациенты подписали информированное согласие. Из исследования исключали пациентов, имеющих сопутствующие заболевания почек, артериальную гипертензию II–III стадии, сахарный диабет (СД), а также другие состояния, сопровождающиеся развитием вторичных нефропатий.

Пациенты заполняли специально разработанную анкету, позволяющую получить представление о «лекарственном анамнезе». Анкета включала сведения об использовании НПВП (препарат, кратность и продолжительность приема), а также других лекарственных средств (антибиотики, рентгеноконтрастные препараты). Регулярным использованием считали прием НПВП минимум 2 раза в неделю не менее 2 мес в год [10, 11]. Проводили стандартное общеклиническое исследование, принятое в нефрологической практике, включавшее сбор анамнеза, физикальное обследование, клинический анализ крови, мочи, определение суточной протеинурии. По показаниям выполняли УЗИ почек и дуплексное сканирование почечных сосудов. Функцию почек оценивали по показателям удельного веса мочи (УВ) в пробе Зимницкого. СКФ регистрировали по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study, в мл/мин/1,73 м²). Рентгенологическую стадию заболевания определяли по Steinbrocker. Для оценки активности РА использовали индекс DAS28. Маркерами СПП служили такие показатели, как микроальбуминурия (МАУ, в мг/ммоль с поправкой на креатинин — МАУ/кр), уровень α_1 -микро-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Характеристика больных РА

Показатель	Больные РА (n=80)
Пол, % (n): женщины мужчины	86,2 (69) 13,8 (11)
Возраст, годы	49,5±12,5
Серопозитивность, % (n)	91 (73)
Длительность заболевания, годы	8,8±6,3
Стадия РА, % (n)	
I	16,2 (13)
II	43,7 (35)
III	21,3 (17)
IV	18,8 (15)
Активность РА по DAS28	5,09±1,2

Таблица 2. Показатели ФУ и микропротеинурии у пациентов, принимавших и не принимавших МТ

Показатель	Пациенты с РА, принимавшие МТ (n=63)	Пациенты с РА, не принимавшие МТ (n=17)	p
ЩФ/кр, нмоль/с·мМкр	16,8 (11,9; 28,3)	20,1(13,2; 24,9)	0,11
АЛТ/кр, нмоль/с·мМкр	7,2 (2,5; 12,0)	10,5 (9,9; 15,0)	0,09
α ₁ -МГ/кр, мг/г	14,2 (8,7; 24,3)	21,4 (18,7; 22,4)	0,05
МАУ/кр, мг/ммоль	14,2 (8,7; 24,3)	17,0 (3,4; 27,2)	0,21
СКФ, мл/мин/1,73м ²	90,9 (83,7; 104,0)	102,4 (74,9; 110,0)	0,62
Максимальный УВ	1021(1015; 1025)	1020 (1020; 1025)	0,56

Таблица 3. Характеристика больных РА, принимавших и не принимавших НПВП

Показатель	Пациенты с РА, принимавшие НПВП (n=10)	Пациенты с РА, не принимавшие НПВП (n=70)
Пол, % (n): женщины мужчины	80 (8) 20 (2)	87,2 (61) 12,8 (9)
Возраст, годы	51,4±14,9	49,1±13,2
Серопозитивность, % (n)	60 (6)	95,7 (67)
Длительность заболевания, годы	7,8±6,4	10±7,1
Активность РА по DAS28	5,6±1,8	5,06±1,2
Стадия РА, % (n):		
I	10 (1)	17,1 (12)
II	40 (4)	44,1 (31)
III	20 (3)	20 (14)
IV	30 (2)	18,8 (13)

глобулина (α₁-МГ) и ферментурия (ФУ). Мочевую экскрецию альбумина изучали полуколичественным методом с помощью диагностических полосок Micral Test (Roche). Количественная оценка экскреции α₁-МГ (в мг/г с поправкой

на креатинин — α₁-МГ/кр) проводилась иммунотурбидиметрическим методом на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Clima 15 MC (RAL, Испания) с использованием реактивов фирмы «Диакон-ДС». Активность аланинотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) определяли в утренней порции мочи, собранной с 6 до 9 ч, кинетическим методом (в нмоль/с·л, отнесенных к ммоль/л креатинина мочи, — АЛТ/кр и ЩФ/кр). Для удаления низкомолекулярных ингибиторов исследуемых ферментов из мочи образцы подвергали диализу.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых испытуемых соответствующего возраста и пола.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программы STATISTICA версия 6.0. Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения выполняли с использованием критериев Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка. Для описания нормально распределенных количествен-

ных признаков использовали среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение. Для описания признаков, распределение которых отличалось от нормального, указаны медиана, нижний и верхний квартили. Сравнение нескольких независимых групп по количественному признаку, отличному от нормального распределения, проводили непараметрическим методом Краскела—Уоллиса, а при установлении различий между группами выполняли дальнейшее попарное сравнение с использованием теста Манна—Уитни. Для корреляционного анализа использовали метод Спирмена. Сравнения относительных частот в двух группах проведено при анализе различий между двумя пропорциями. Различия и взаимосвязи признаков считали достоверными при p<0,05.

Результаты. Как видно из табл. 1, в исследовании преобладали женщины среднего возраста, страдающие серопозитивным РА.

Лечение РА получали все 80 пациентов. Базисные противовоспалительные препараты принимали 82,5% пациентов, в основном метотрексат (МТ; n=62), глюкокортикоиды (ГК; n=41), 3 больных получали лефлуномид (по 10 мг/сут). На момент госпитализации МТ использовали 77,5% пациентов: средняя недельная доза МТ составляла 7,3±3,9 мг, медиана суммарной дозы — 1560 (780; 3120) мг, медиана длительности приема — 3,0 (2,0; 6,0) года. На момент госпитализации в приеме ГК нуждались 47,5% больных. Гидроксихлорохин получали 8,75% пациентов в дозе 250 мг/сут, средняя суммарная доза — 360 000±146 969,4 мг, средняя длительность приема — 4,0±1,6 года.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 4. *Уровень маркеров СПП у пациентов, принимавших и не принимавших НПВП*

Показатель	Пациенты с РА, принимавшие НПВП, n=70 (1)	Пациенты с РА, не принимавшие НПВП, n=10 (2)	Контрольная группа, n=20 (3)	p ¹⁻² , p ¹⁻³ , p ²⁻³
ЩФ/кр, нмоль/с·мМкр	17,0 (11,9; 26,2)	13,2 (13,2; 38,8)	7,2 (5,9; 11,0)	0,03; 0,04; 0,06
АЛТ/кр, нмоль/с·мМкр	9,9 (9,9; 24,4)	7,3 (2,7; 12,7)	2,2 (2,0; 4,1)	0,05; 0,03; 0,32
α ₁ -МГ/кр, мг/г	21,4 (21,4; 86,6)	17,3 (8,7; 23,3)	6,4 (4,2; 10,6)	0,05; 0,02; 0,03
МАУ/кр, мг/ммоль	9,0 (4,54; 17,0)	3,4 (3,4; 36,3)	1,4 (0,6; 4,5)	0,02; 0,03; 0,08
СКФ, мл/мин /1,73м ²	92,7 (83,7; 110,8)	95,1 (88,1; 104,0)	98,9 (97,1; 107,3)	0,63; 0,92; 0,56
Максимальный УВ мочи	1022 (1016; 1025)	1020 (1019; 1023)	1025 (1022; 1026)	0,12; 0,09; 0,22

Таблица 5. *Уровень маркеров СПП у пациентов, принимавших н-НПВП и с-НПВП*

Показатель	Пациенты с РА, принимавшие н-НПВП, n=48 (1)	Пациенты с РА, не принимавшие с-НПВП, n=13 (2)	Пациенты с РА, не принимавшие НПВП, n=10 (3)	p ¹⁻² , p ¹⁻³ , p ²⁻³
ЩФ/кр, нмоль/с·мМкр	17,3 (11,9; 31,3)	16,8 (9,2; 24,2)	13,2 (13,2; 38,8)	0,12; 0,06; 0,12
АЛТ/кр, нмоль/с·мМкр	7,2 (2,5; 12,8)	10,0 (3,5; 11,5)	7,3 (2,7; 12,7)	0,22; 0,3; 0,09
α ₁ -МГ/кр, мг/г	18,3 (9,5; 24,6)	8,7 (6,8; 8,8)	17,3 (8,7; 23,3)	0,03; 0,6; 0,03
МАУ/кр, мг/ммоль	9,0 (4,5; 17,0)	9,0 (9,0; 9,0)	3,4 (3,4; 36,3)	0,52; 0,03; 0,04
СКФ, мл/мин /1,73м ²	89,5 (83,7; 110,0)	94,3 (77,4; 116,0)	95,1 (88,1; 104,0)	0,32; 0,32; 0,64
Максимальный УВ мочи	1022 (1016; 1025)	1020 (1015; 1023)	1020 (1019; 1023)	0,55; 0,30; 0,74

Пациенты с РА были разделены на две группы: принимавшие (n=63) и не принимавшие (n=17) МТ. Как видно из табл. 2, статистически значимого различия между этими группами ни по одному из исследуемых маркеров СПП, СКФ и максимальному УВ мочи в пробе Зимницкого не выявлено.

При проведении корреляционного анализа между маркерами СПП, длительностью приема и суммарной дозой МТ закономерности также не выявлено.

За весь период болезни в постоянном приеме НПВП нуждались 87,5% пациентов из них 63,8% испытывали потребность в одном из следующих препаратов: ацеклофенак — 6 пациентов, диклофенак — 27, кетопрофен — 4, нимесулид — 8, мелоксикам — 5, ибупрофен — 1. Необходи-

мость в приеме двух препаратов зафиксирована у 23,7% больных. Не получали постоянно НПВП или использовали их эпизодически (менее 2 раз в неделю) 12,5% пациентов с РА. Дополнительно 2 раза в год, курсами, внутримышечно 5 больных получали диклофенак, 2 — мелоксикам, 2 — кетопрофен. Характеристика пациентов с РА в зависимости от приема НПВП представлена в табл. 3.

Мы сравнили уровни маркеров СПП, СКФ и максимальный УВ мочи в трех группах — у получавших НПВП, не получавших НПВП и группе контроля (табл. 4). В результате получены статистически достоверные различия для всех групп (p<0,05). Отметим, что более высокие показатели зарегистрированы у получавших НПВП. Пациенты, не получавшие НПВП, имели также достоверно более высокие зна-

Таблица 6. *Уровень маркеров СПП у пациентов, принимавших НПВП с разным периодом полувыведения*

Показатель	Пациенты с РА, принимавшие «длительноживущие» НПВП, n=6 (1)	Пациенты с РА, принимавшие «короткоживущие» НПВП, n=56 (2)	Пациенты с РА, не принимавшие НПВП, n=10 (3)	p ¹⁻² , p ¹⁻³ , p ²⁻³
ЩФ/кр, нмоль/с·мМкр	19,9 (9,2; 24,5)	15,8 (11,9; 31,2)	13,2 (13,2; 38,8)	0,12; 0,18; 0,89
АЛТ/кр, нмоль/с·мМкр	11,4 (5,6; 15,2)	6,9 (2,7; 12,9)	7,3 (2,7; 12,9)	0,15; 0,85; 0,16
α ₁ -МГ/кр, мг/г	25,2 (24,5; 42,8)	13,1 (9,1; 24,4)	17,3 (8,7; 23,3)	0,04; 0,09; 0,22
МАУ/кр, мг/ммоль	13,1 (6,9; 17,1)	9,1 (4,5; 27,0)	3,4 (3,4; 36,3)	0,45; 0,58; 0,66
СКФ, мл/мин /1,73м ²	101 (87,5; 120,1)	89,7 (83,7; 101,0)	95,1 (88,1; 104,0)	0,21; 0,13; 0,16
Максимальный УВ мочи	1017 (1015; 1023)	1022 (1017; 1025)	1020 (1019; 1023)	0,52; 0,13; 0,17

Таблица 7. Уровень маркеров СПП в зависимости от длительности приема НПВП

Показатель	<1 года, n=7 (1)	Длительность приема НПВП 1–5 лет, n=10 (2)	5–10 лет, n=25 (3)	>10 лет, n=28 (4)	Контрольная группа, n=20 (5)	p<0,05
ЩФ/кр, нмоль/с·мМкр	16,4 (10,5; 32,3)	13,2 (7,7; 24,2)	16,6 (13,2; 25,1)	25,5 (14,1; 37,4)	7,2 (5,9; 11,0)	p ₁₋₅ , p ₂₋₅ , p ₃₋₅ , p ₄₋₅ , p ₁₋₂
АЛТ/кр, нмоль/с·мМкр	11,7 (8,3; 38,2)	5,6 (2,2; 12,0)	6,1 (3,7; 11,3)	11,0 (2,8; 15,0)	2,2 (2,0; 4,1)	p ₁₋₅ , p ₂₋₅ , p ₃₋₅ , p ₄₋₅ , p ₁₋₂
α ₁ -МГ/кр, мг/г	22,4 (14,3; 86,6)	9,1 (6,8; 11,5)	12,5 (8,3; 19,9)	24,4 (18,8; 42,3)	6,4 (4,2; 10,6)	p ₁₋₅ , p ₂₋₅ , p ₃₋₅ , p ₄₋₅ , p ₁₋₂
МАУ/кр, мг/ммоль	17,1 (3,4; 46,8)	5,7 (1,6; 9,8)	9,0 (4,5; 9,1)	17,0 (6,9; 27,3)	1,4 (0,6; 4,5)	p ₁₋₅ , p ₂₋₅ , p ₃₋₅ , p ₄₋₅ , p ₁₋₂
СКФ, мл/мин /1,73м ²	102,0 (104,0; 122,0)	95,3 (88,8; 149,0)	89,9 (74,6; 91,5)	91,2 (71,5; 112,4)	98,9 (97,1; 107,3)	–
Максимальный УВ мочи	1025 (1021; 1029)	1022 (1015; 1025)	1023 (1014; 1030)	1022 (1019; 1021)	1025 (1022,0; 1026,5)	p ₁₋₄

чения маркеров повреждения по сравнению с группой контроля. Однако не выявлено статистически значимых различий между функциональными показателями (СКФ и УВ мочи), хотя стоит указать на заметную тенденцию к снижению СКФ и УВ мочи у групп пациентов с РА, получавших и не получавших НПВП, по сравнению с группой контроля.

В дальнейшем все пациенты, получавшие НПВП, были разделены на две группы: 68,6% пациентов, принимавших н-НПВП (диклофенак, ацеклофенак, ибупрофен, кетопрофен, пироксикам, метамизол натрия), и 18,6% пациентов, получавших с-НПВП (мелоксикам, нимесулид, целекоксиб). 12,9% пациентов, использовавших комбинацию препаратов с различной селективностью, исключены из статистического анализа.

В результате сравнения уровня маркеров СПП, максимального УВ мочи и СКФ в группах, получавших селективные с-НПВП, н-НПВП, а также в группе контроля статистически достоверной разницы не выявлено (табл. 5). Данный результат, вероятно, объясняется тем, что ЦОГ2 как физиологический фермент широко представлена во всех отделах нефрона. Кроме того, клинические наблюдения свидетельствуют о равнозначных побочных эффектах в отношении почек с-НПВП и н-НПВП.

Аналогично пациенты, получавшие НПВП с разным периодом полувыведения, были разделены на две группы: 8,6% пациентов, получавших «длительноживущие» НПВП (мелоксикам, пироксикам, целекоксиб), и 80% пациентов, принимавших «короткоживущие» НПВП (индометацин, метамизол натрия, диклофенак, кетопрофен, нимесулид, ибупрофен, ацеклофенак; табл. 6). При анализе уровня маркеров СПП отмечено достоверное повышение концентрации α₁-МГ/кр в группе принимавших «длительноживущие» НПВП. При оценке показателей ЩФ/кр, микроальбуминурии, СКФ, максимального УВ мочи выявлена подобная тенденция, но не достигающая статистической достоверности. В то же время группа пациентов, принимавших «короткоживущие» НПВП, не отличалась по этим параметрам от группы контроля. Такой результат, вероятно, можно рассматривать как подтверждение более выраженной нефротоксичности «длительноживущих» НПВП.

На заключительном этапе работы был проведен анализ поражения почек в зависимости от длительности использования НПВП (табл. 7). Все пациенты, получавшие НПВП, были разделены на четыре группы в зависимости от длительности приема этих препаратов (до 1 года, от 1 года до 5 лет, от 5 до 10 лет и свыше 10 лет). Примечательно, что уровни всех маркеров СПП для каждого временного интервала достоверно отличались от аналогичных показателей в группе контроля. В динамике СПП в зависимости от длительности приема НПВП наблюдались два пика активности. Все показатели в группе до 1 года были статистически выше, чем в группах 1–5 и 5–10 лет, достигая уровня группы с наибольшей длительностью приема (более 10 лет). Также необходимо отметить отчетливую тенденцию к увеличению уровня всех маркеров СПП в зависимости от длительности приема НПВП с максимумом в группе более 10 лет. При проведении корреляционного анализа положительная связь выявлена только между уровнем ЩФ и длительностью приема НПВП ($r_s=0,23$, $p=0,034$). Остальные же маркеры СПП не продемонстрировали линейной зависимости от длительности приема препаратов. Данный статистический результат также можно объяснить нелинейной зависимостью активности маркеров от времени приема НПВП. При изучении таких функциональных показателей почек, как СКФ и УВ мочи, определялась только тенденция к снижению фильтрационной функции и депрессии УВ мочи (с минимальными значениями в группах приема НПВП 5–10 лет и более 10 лет), однако не достигавшая статистической достоверности.

Обсуждение. Нефротоксическое действие МТ в высоких цитотоксических дозах хорошо изучено [12, 13]. Однако отрицательное влияние низких иммуносупрессивных доз МТ на почки носит спорный характер. Так, исследование М.Н. Schiff и А. Whelton [2] показало, что МТ (наряду с азатиоприном, сульфасалазином и лефлуномидом) в иммуносупрессивных дозах, применяемых у пациентов с РА, не оказывал значимого токсического влияния на почечную ткань. Это согласуется с данными, полученными в нашем исследовании. Так, у пациентов с РА, принимавших (n=63) и не принимавших (n=17) МТ, не выявлено статистически значимых различий ни по одному из исследуемых маркеров СПП. При проведении корреляционного анализа между маркерами СПП и длительностью приема

МТ, а также суммарной дозой МТ не обнаружено достоверной взаимосвязи.

Почечные осложнения, у пациентов регулярно принимающих НПВП, встречаются часто [14, 15]. Почечные проявления при использовании НПВП могут варьировать в широких пределах. Описано развитие болезни минимальных изменений, мембранозной нефропатии, тубулоинтерстициального нефрита с нефротическим синдромом, острого канальцевого некроза. Менее опасные, однако, более частые побочные явления со стороны почек — задержка жидкости, повышение артериального давления, развитие отеков и гиперкалиемия [16]. Данные о влиянии НПВП на прогрессирование и развитие хронической болезни почек противоречивы. Так, в длительном когортном исследовании не отмечалось функциональных изменений у пациентов, принимавших НПВП, по сравнению с контрольной группой [17]. По данным метаанализа, лишь использование высоких доз НПВП сопровождалось увеличением риска прогрессирования почечной недостаточности [18].

В нашем исследовании, при оценке маркеров субклинического поражения почек у пациентов двух групп (принимавших и не принимавших НПВП) выявлено статистически достоверное превышение уровня всех маркеров СПП в группе получавших НПВП. При этом при оценке функциональных показателей (СКФ и УВ мочи) наблюдалась лишь тенденция к снижению фильтрационной функции и депрессии УВ мочи у пациентов, принимавших НПВП.

По данным литературы, синтез новой генерации НПВП — с-НПВП — не привел к уменьшению острых проявлений нефротоксичности [19]. Однако влияние на развитие хронической нефротоксичности менее изучено. По нашим данным, при сравнении групп, получавших НПВП с различной селективностью, достоверных различий между уровнем маркеров СПП и функциональными показателями не выявлено.

К ключевым фармакокинетическим особенностям, вероятно, влияющим на токсичность НПВП, относится и пе-

риод полувыведения. Гипотетически более длительная циркуляция препарата в крови создает предпосылки для усиления токсических эффектов НПВП. Однако исследований, посвященных изучению влияния периода полувыведения НПВП на развитие нефротоксичности, крайне мало. В одном из них указано, что на ухудшение функции почек большее влияние оказывает период полувыведения, нежели доза препарата [7]. В нашем исследовании было отмечено достоверное повышение уровня лишь одного маркера СПП (α_1 -МГ/кр) у принимавших «длительноживущие» НПВП. В отношении других показателей выявлена подобная же тенденция, однако, не достигавшая статистической достоверности. Поскольку «длительноживущие препараты» принимало небольшое количество пациентов, полученные результаты требуют дальнейшего уточнения.

При изучении влияния длительности использования НПВП на почки выявлено два пика активности уровня маркеров СПП. Значимые признаки повреждения регистрировались в группах с длительностью приема НПВП до 1 года и более 10 лет. Видимо, данную закономерность можно объяснить тем, что наибольшая потребность в НПВП приходится именно на первый год, когда базисная терапия еще не начата или не подобрана. Второй пик повышения уровня маркеров СПП наблюдался в группе приема НПВП более 10 лет, что можно связать с кумуляцией нефротоксических эффектов. Необходимо отметить отчетливую тенденцию уровня всех маркеров СПП к увеличению в зависимости от длительности приема НПВП с максимумом в группе более 10 лет.

Выводы. НПВП характеризуются определенным нефротоксическим эффектом. При этом создание с-НПВП не позволило полностью решить данную проблему. Использование НПВП с длительным периодом полувыведения, вероятно, может усиливать их нефротоксичность. Имеющиеся данные создают предпосылки для более дифференцированного использования НПВП, особенно у пациентов с РА. Это положение подтверждают и результаты нашего исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Remuzzi G, Ruggenenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int.* 1997 Jan;51(1):2-15.
2. Schiff MH, Whelton A. Renal toxicity associated with disease-modifying antirheumatic drugs used for the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2000 Dec;30(3):196-208.
3. Kömhoff M, Grone HJ, Klein T, et al. Localization of cyclooxygenase-1 and -2 in adult and fetal human kidney: implication for renal function. *Am J Physiol.* 1997 Apr;272 (4 Pt 2):F460-8.
4. Khan KN, Paulson SK, Verburg KM, et al. Pharmacology of cyclooxygenase-2 inhibition in the kidney. *Kidney Int.* 2002 Apr;61(4): 1210-9.
5. Rodriguez F, Llinas MT, Gonzalez JD, et al. Renal changes induced by a cyclooxygenase-2 inhibitor during normal and low sodium intake. *Hypertension.* 2000 Aug;36(2): 276-81.
6. Rossat J, Maillard M, Nussberger J, et al. Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1999 Jul; 66(1):76-84.
7. Henry D, Page J, Whyte I, et al. Consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the development of functional renal impairment in elderly subjects. Results of a case-control study. *Br J Clin Pharmacol.* 1997 Jul;44(1):85-90.
8. Cline DM. Chronic pain: evaluation and treatment in the emergency department. In: Greenfield RH, editor. *Managing Pain and End-of-Life Issues.* Atlanta: AHC Media LLC; 2007. P. 67-84.
9. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010 Sep;69(9):1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461.
10. Walter RB, Milano F, Brasky TM, et al. Long-term use of acetaminophen, aspirin, and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of hematologic malignancies: results from the prospective Vitamins and Lifestyle (VITAL) study. *J Clin Oncol.* 2011 Jun 10;29(17):2424-31. doi: 10.1200/JCO.2011.34.6346. Epub 2011 May 9.
11. Su T, Zhang L, Li X, et al. Regular use of nephrotoxic medications is an independent risk factor for chronic kidney disease—results from a Chinese population study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Jun;26(6):1916-23. doi: 10.1093/ndt/gfq679. Epub 2010 Nov 8.
12. Izzedine H, Launay-Vacher V, Karie S, et al. Is low-dose methotrexate nephrotoxic? Case report and review of the literature. *Clin Nephrol.* 2005 Oct;64(4):315-9.
13. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist.* 2006 Jun;11(6): 694-703.
14. Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2009 Nov;8(6):669-81. doi: 10.1517/14740330903311023.

15. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013; 16(5):821-47.
16. Чельцов ВВ. НПВП-нефропатии. Клиническая нефрология. 2011;(5):7–23. [Chel'tsov VV. NSAID nephropathy. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2011;(5):7-23. (In Russ.)].
17. Möller B, Pruijm M, Adler S, et al. Swiss Clinical Quality Management in Rheumatic Diseases (SCQM) Foundation, CH-8048 Zurich, Switzerland.. Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4): 718-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204078. Epub 2013 Dec 19.
18. Nderitu P, Doos L, Jones PW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Fam Pract*. 2013 Jun;30(3):247-55. doi: 10.1093/fampra/cms086. Epub 2013 Jan 8.
19. Winkelmayer WC, Waikar SS, Mogun H, et al. Nonselective and cyclooxygenase-2-selective NSAIDs and acute kidney injury. *Am J Med*. 2008 Dec;121(12):1092-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.06.035.

Поступила 18.09.2016

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.