

Поражение почек, ассоциированное с нестероидными противовоспалительными препаратами

Н.В. Чеботарева, Л.В. Лысенко

ФГАОУ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет) кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

Для цитирования: Чеботарева Н.В., Лысенко Л.В. Поражение почек, ассоциированное с нестероидными противовоспалительными препаратами. Нефрология и диализ. 2022; 24(3):431-440. doi: 10.28996/2618-9801-2022-3-431-440

Kidney injury associated with non-steroid anti-inflammatory drugs

N.V. Chebotareva, L.V. Lysenko

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, 8/2 Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russian Federation

For citation: Chebotareva N.V., Lysenko L.V. Kidney injury associated with non-steroid anti-inflammatory drugs. Nephrology and Dialysis. 2022; 24(3):431-440. doi: 10.28996/2618-9801-2022-3-431-440

Ключевые слова: НПВП, острое повреждение почек, анальгетическая нефропатия, хроническая болезнь почек, интерстициальный нефрит

Резюме

Обзор посвящен одной из актуальных проблем клиники внутренних болезней – поражению почек, ассоциированному с приемом обезболивающих препаратов, в первую очередь нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Рассмотрены возможные варианты острого и хронического повреждения почек при приеме НПВП. Острое почечное повреждение является серьезным побочным эффектом НПВП, связанным с подавлением вазодилататорных эффектов простагландинов, декомпенсацией внутрипочечной гемодинамики и острым снижением скорости клубочковой фильтрации. Высокий риск острого почечного повреждения при приеме НПВП отмечается у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями и полипрагмазией, в особенности при исходном нарушении функции почек. Прием НПВП может стать причиной развития острого интерстициального нефрита в сочетании с подоцитопатией, которая проявляется высокой протеинурией и нефротическим синдромом у пациентов моложе 50 лет.

Отдельно рассмотрены механизмы и клинические проявления анальгетической нефропатии – хронического поражения почек, приводящего к прогрессирующей почечной недостаточности. Причиной развития анальгетической нефропатии может стать длительный прием комбинированных анальгетических препаратов, так называемых анальгетических смесей. Стертая клиническая

Адрес для переписки: Чеботарева Наталья Викторовна
e-mail: natasha_tcheb@mail.ru

Corresponding author: Dr. Natalia V. Chebotareva
e-mail: natasha_tcheb@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2128-8560>

картина и «маска» хронического пиелонефрита затрудняют диагностику этого заболевания. Специфичным для этой патологии является кальцификация почечных сосочков при мультиспиральной компьютерной томографии в сочетании с анамнезом длительного злоупотребления анальгетиками. Отмена обезболивающих препаратов позволяет затормозить прогрессирование заболевания и развитие терминальной стадии хронической болезни почек. Обсуждена возможность развития и прогрессирования хронической болезни почек при применении отдельных классов НПВП. Приведен алгоритм лечения хронического болевого синдрома в зависимости от степени риска поражения почек.

Abstract

The review is devoted to one of the important problems of the clinic of internal diseases – kidney damage associated with painkillers and main non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Possible variants of acute and chronic kidney damage when taking NSAIDs are considered. Acute kidney injury is a serious side effect of NSAIDs associated with suppression of the vasodilatory effects of prostaglandins, decompensation of intrarenal hemodynamics, and an acute decrease in glomerular filtration rate levels. A high risk of acute kidney injury when taking NSAIDs is observed in elderly patients with concomitant diseases and polypharmacy, as well as with an initial impairment of renal function. Taking NSAIDs can cause the development of acute interstitial nephritis in combination with podocytopathy, which is manifested by high proteinuria and nephrotic syndrome in younger patients.

The mechanisms and clinical manifestations of analgesic nephropathy – chronic kidney damage leading to progressive renal failure are considered separately. The cause of the development of analgesic nephropathy may be the long-term use of combined analgesic drugs, the so-called analgesic mixtures. The erased clinical picture and the mask of chronic pyelonephritis complicate the diagnosis of this disease. Specific for this pathology is renal papillary calcification on computed tomography in combination with a history of long-term analgesic abuse. Withdrawal of anesthetic drugs can slow down the progression of the disease and the development of end-stage chronic kidney disease. The possibility of the development and progression of chronic kidney disease associated with the certain classes of NSAIDs is discussed. An algorithm for treatment of chronic pain syndrome is presented, depending on the degree of risk of kidney damage.

Key words: NSAIDs, acute kidney disease, analgesic nephropathy, chronic kidney disease, interstitial nephritis

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются основными средствами лечения острой и хронической боли. Наибольшее количество побочных эффектов отмечается при длительном применении НПВП по поводу хронического болевого синдрома. Результаты опроса, проведенного в 15 европейских странах, показали, что примерно 19% популяции страдает от хронической боли различной интенсивности, которая серьезно ухудшает качество жизни [1]. При этом основными причинами длительного употребления НПВП оказались заболевания суставов и корешковые боли в спине [1].

По данным Российской ассоциации по изучению боли распространенность хронических болевых синдромов в Российской Федерации составляет в среднем 34,3 случая на 100 человек. По данным опроса в отделении хронической боли Российского научного центра хирургии им. Б.В. Петровского среди российских пациентов ведущую позицию занимают боли в спине, головные боли и боли в суставах, длительность болевого синдрома составляла от 1 года до 5 лет у 26,7%, более 5 лет – у 28,9% из них. Среди пациентов старше 65 лет частота хронического болевого синдрома составляет 40%, и повышается на 7-10% каждые 10 лет жизни [2].

По результатам европейского опроса, проведенного Breivik и соавт. [1], для купирования боли более половины пациентов принимают неселективные НПВП, 43% – парацетамол, от 1 до 36% (по данным различных европейских стран) – селективные НПВП, от 13 до 20% – опиоиды. Неселективные НПВП чаще применяют в Польше, Италии, Германии, Финляндии и Австрии, селективные – в Израиле, Нидерландах и Финляндии. А парацетамол занимает лидирующую позицию в США и Норвегии.

Механизмы действия нестероидных противовоспалительных препаратов

Основной механизм действия НПВП связан с прерыванием пути синтеза простагландинов – важнейших медиаторов воспаления. Продукты метаболизма арахидоновой кислоты – простагландины E₂ (PGE₂) и I₂ (PGI₂) оказывают сосудорасширяющее действие в клубочках почек и поддерживают необходимый уровень клубочковой фильтрации и внутрипочечного кровотока [3]. Система простагландинов в почке действует в противовес ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) и симпатической нервной системе. Так, при состояниях, сопровождающихся активацией РААС (гиповолемия, снижение

сердечного выброса и другие), простагландины вырабатываются эндотелием приносящей артериолы, вызывают ее компенсаторное расширение, предотвращая падение клубочковой фильтрации. Помимо регуляции внутрипочечного кровотока НПВП могут влиять на водно-электролитный обмен. PGE2 ингибирует реабсорбцию натрия и хлоридов в петле Генле и стимулирует натрийурез [4]. Кроме того, PGE2 является антагонистом антидиуретического гормона, влияя на водный диурез [5].

Действие НПВП реализуется через ингибирование циклооксигеназного (ЦОГ) пути метаболизма арахидоновой кислоты. Известно два изофермента циклооксигеназы, которые ингибируются НПВП – циклооксигеназа-1 (ЦОГ-1) и циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) [6]. ЦОГ-1 постоянно экспрессируется многими клетками и регулирует синтез простагландинов в норме, в то время как экспрессия ЦОГ-2 повышается локально в процессе воспаления. Селективные НПВП – коксибы (целекоксиб, эторикоксиб, рофекоксиб) блокируют избирательно ЦОГ-2. Умеренной селективностью по отношению ЦОГ-2 обладают мелоксикам, нимесулид, набуметон и этодолак. Остальные представители НПВП относятся к неселективным и влияют в одинаковой степени на оба фермента.

Пациенты с изначально нарушенной функцией почек или измененным внутрипочечным кровотоком, который поддерживается системой простагландинов, наиболее подвержены неблагоприятному воздействию НПВП. В условиях нарушенного внутрипочечного кровотока и его компенсации за счет системы простагландинов прием НПВП может способствовать падению скорости клубочковой фильтрации и развитию острого почечного повреждения [7].

Ингибирование простагландинов под действием НПВП приводит к задержке натрия, воды и повышению артериального давления. Кроме того, снижение выработки ренина и секреции калия (гипоренинемический гипоальдостеронизм) при приеме НПВП приводит к развитию гиперкалиемии [8].

Варианты поражения почек при приеме НПВП

Острое повреждение почек

Среди лекарственных причин острого повреждения почек (ОПП) прием НПВП занимает второе место после антибактериальных препаратов; ОПП вследствие приема НПВП составляет 28% от всех лекарственных поражений [9]. Кроме того, риск развития ОПП, требующего проведения гемодиализа, после приема НПВП, сопоставим с риском введения рентгенконтрастных препаратов [10].

По данным Jeon N и соавт. ОПП может развиваться уже при первом приеме НПВП, риск ОПП в 1,38 [ДИ 95% 1,04-1,83] раза выше у пациентов

со снижением СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², чем у пациентов с сохранной функцией почек [11].

Риск ОПП при длительном приеме этой группы препаратов (более 90 дней) по данным метаанализа десяти крупных исследований, проведенных в Северной Америке, Австралии и Европе с 1990 по 2012 год (общее количество обследованных 1 609 163), составляет в общей популяции 1,73 (95% ДИ 1,44-2,07), несколько более высокий риск отмечается у пациентов старше 50 лет (ОШ 2,51, 95% ДИ 1,52-2,68). У больных с исходным снижением СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² отношение шансов составило 1,63 (95% ДИ от 1,22 до 2,19) [12].

В основе развития ОПП лежит нарушение баланса между вазоконстрикторами и вазодилаторами, действующими на почечные артериолы. Вследствие подавления эффектов простагландинов и преобладания вазоконстрикторных влияний резко снижается внутриклубочковый кровоток и клубочковая фильтрация [8]. К развитию острого почечного повреждения при приеме НПВП предрасполагают состояния, которые характеризуются исходной активацией вазоконстрикторных влияний: снижение объема циркулирующей крови (гиповолемия, дегидратация – прием диуретиков, рвота, диарея), декомпенсация сердечной недостаточности, диабетическая нефропатия, гипоальбуминемия (вследствие нефротического синдрома или печеночно-клеточной недостаточности), хроническая болезнь почек, а также введение НПВП парентерально с созданием высокой концентрации их в крови, и как следствие – максимальное подавление простагландинов с пиковой активацией вазоконстрикторов [13-16].

Группой риска по развитию ОПП являются пожилые пациенты с коморбидностью (сердечная недостаточность, сахарный диабет, атеросклероз), особенно при одновременном приеме НПВП с диуретиками и/или ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента/блокаторами рецепторов к ангиотензину (иАПФ/БРА), при уменьшении количества потребляемой жидкости [17]. Риск гемодинамического ОПП повышается в случае комбинированного приема препаратов, усугубляющих гиповолемию (диуретиков) и ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), способствующими дилатации эфферентной артериолы, за счет этого снижению внутрипочечного кровотока и СКФ. Риск возрастает в четыре раза при одновременном приеме блокаторов РААС, диуретиков и НПВП [18].

Пожилые пациенты могут иметь изменения в метаболизме и фармакодинамике препаратов и когнитивные нарушения, приводящие к несоблюдению дозы и кратности приема лекарств [18].

Кроме того, в исследовании 764 228 солдат американской армии – активных молодых людей и людей среднего возраста, которые получали высокие дозы НПВП по поводу травм, отмечены умеренные,

но статистически значимые связи между приемом НПВП и ОПП, а также риском развития хронической болезни почек при длительном наблюдении [19].

В метаанализе Zhang X и соавт. изученные НПВП были разделены по селективности ингибирования ЦОГ-2. Ибупрофен, индометацин, напроксен, фенпрофен, кетопрофен, кеторолак и высокие дозы аспирина отнесли к неселективным НПВП; диклофенак, пироксикам, сулиндак и сальсалат – к препаратам с умеренной селективностью (менее чем 5-ти кратное ингибирование ЦОГ-2). Среди высокоселективных ингибиторов (ингибирование ЦОГ-2 более чем в 5 раз) рассматривали мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб, этодолак. Для всех неселективных НПВП показатель риска ОПП (отношение шансов) составил 1,84 [95% ДИ 1,54-2,19]. При применении умеренно селективных 1,43 [95% ДИ 1,25-1,64] и высокоселективных 1,41 [95% ДИ 1,07-1,87] НПВП показатели риска (ОШ) ОПП были достоверно ниже, чем при применении неселективных 1,84 [95% ДИ 1,54-2,19] [12]. Однако авторы допускают, что риск ОПП может быть связан не столько с селективностью НПВП, сколько с дозой и длительностью приема препарата [20]. По результатам более позднего метаанализа риск ОПП был оценен для отдельных препаратов НПВП – индометацина, пироксикама, ибупрофена, напроксена, сулиндака, диклофенака, мелоксикама, рофекоксиба и целекоксиба. Для каждого НПВП из группы неселективных, за исключением диклофенака и мелоксикама, наблюдалось статистически значимое повышение риска ОПП в интервале от 1,58 до 2,11. У рофекоксиба и целекоксиба, двух высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2, статистически значимого повышения риска ОПП обнаружено не было. Но в данном исследовании не учитывали исходное снижение СКФ, что относится к ограничениям исследования и требует взвешенной трактовки результатов [21].

Таким образом, НПВП должны использоваться с осторожностью среди пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации, гиповолемией, декомпенсацией сердечной недостаточности, нефротическим синдромом и поражениями печени, при этом необходимо принимать во внимание все лекарственные препараты, который пациент принимает к моменту назначения НПВП [22]. Даже эпизодическое применение НПВП повышает риск ОПП у пациентов со сниженной СКФ, при том, что «безопасная» доза и продолжительность приема НПВП не установлены. Пациентов со сниженной СКФ следует проинформировать о возможном риске при приеме НПВП и осуществлять контроль уровня креатинина сыворотки крови и калия в динамике.

Острый тубуло-интерстициальный нефрит

Острый тубуло-интерстициальный нефрит (ТИН) – форма поражения почек, связанная с раз-

витием иммунных реакций гиперчувствительности и инфильтрацией интерстиция почки иммунными клетками. В механизме поражения почек ведущее значение имеют особенности метаболизма арахидоновой кислоты и активация Т-лимфоцитов с последующим образованием тканевых иммуновоспалительных инфильтратов лимфоцитами и макрофагами [23]. Гемодинамические эффекты НПВП с формированием тубулярной ишемии и повреждением тубулярных клеток могут играть дополнительную неблагоприятную роль в патогенезе острого ТИН.

В случае более выраженных реакций гиперчувствительности ТИН, ассоциированный с приемом НПВП, начинается остро с резким повышением сывороточного креатинина и формированием нелитургической формы ОПП. Внепочечные проявления – лихорадка, кожные высыпания, суставной синдром в отличие от других вариантов лекарственного острого ТИН, развивающихся при приеме антибактериальных препаратов, не характерны для НПВП-ассоциированного острого ТИН [24].

Мочевой синдром представлен лейкоцитурией (чаще асептической) и микрогематурией. Макрогематурия наблюдается реже и связана с эпизодами острого сосочкового некроза. В большинстве случаев ТИН при приеме НПВП развивается медленно, протекает с высокой протеинурией и наблюдается преимущественно у пациентов старше 50 лет при длительном лечении более 11 месяцев [25]. Протеинурия нефротического уровня чаще бывает связана с приемом фенпрофена, напроксена и ибупрофена, но может развиваться при приеме и других НПВП. Нефротический синдром не считают характерным для интерстициального поражения почек, однако в случае НПВП-ассоциированной нефропатии возможно влияние активированных лимфоцитов и продуцируемых ими факторов на подоцит, следствием чего является присоединение к острому тубуло-интерстициальному нефриту подоцитопатии. При проведении биопсии почки чаще выявляется картина минимальных изменений в клубочках в сочетании с острым канальцевым некрозом и интенсивной клеточной инфильтрацией интерстиция. Кроме того, обнаруживают картину мембранозной нефропатии, которая чаще протекает с сохранной функцией почек без вовлечения интерстиция. В случае сочетания НС с острым ТИН помимо отмены НПВП показан короткий курс стероидов, что позволяет улучшить прогноз и образование очагов фиброза на месте интерстициальных инфильтратов [26-28].

По данным самого крупного в настоящее время метаанализа 2620 случаев нефротического синдрома, ассоциированного с приемом НПВП, риск ТИН повышается при приеме препаратов более 2 недель (максимально до 2 мес.). 1,34 [95% ДИ [1,06-1,7] и касается НПВП – производных уксусной и пропио-

новых кислот. Кроме того, риск сохраняется еще в течение 2 месяцев после прекращения приема этих препаратов [29].

Таким образом, острый интерстициальный нефрит в результате приема НПВП развивается у более молодых пациентов, ассоциирован с индивидуальной гиперчувствительностью и связан чаще всего с приемом производных уксусной (ацеклофенак, диклофенак, индометацин, кеторолак, этодолак) и пропионовой кислот (ибупрофен, напроксен, кетопрофен, фенпрофен) в течение от 2 недель до 2 месяцев.

Сосочковый (папиллярный) некроз

Сосочковый или папиллярный некроз развивается вследствие прямого токсического воздействия анальгетических препаратов на почечные сосочки. Ранее заболевание связывали исключительно с приемом фенаcetина, позднее токсическое поражение почечных сосочков было описано при применении комбинаций парацетамола с аспирином, кофеином, кодеином и феназоном [30]. При этом явления токсичности при приеме каждого компонента этих комбинированных препаратов в отдельности не отмечено. Обсуждаются разные механизмы сосочкового некроза при приеме так называемых “анальгетических смесей”. Подавление простагландин-синтазы в мозговом слое почки аспирином приводит к ишемии мозгового слоя и ткани почечных сосочков, что делает их особенно чувствительными к токсическому действию накапливающихся в этой области метаболитов фенаcetина или парацетамола [31]. Кроме того, аспирин вызывает истощение глутатиона в мозговом слое почек, в подобных условиях метаболиты парацетамола способствуют перекисному окислению липидов и арилированию тканевых белков, итогом чего является некроз почечных сосочков [30].

Атаки сосочкового некроза клинически проявляются эпизодами почечных колик с отхождением некротизированных почечных сосочков и макрогематурией. Возможны и бессимптомные варианты течения, которые могут диагностироваться случайно в случаях выявления кальцификации области почечных сосочков. Неоднократные эпизоды сосочкового некроза часто сочетаются с хронической анальгетической нефропатией [32].

Анальгетическая нефропатия

Анальгетическая нефропатия определяется как хроническое заболевание, возникающее в результате регулярного употребления в течение нескольких лет комбинированных препаратов, содержащих по крайней мере два анальгетика, кодеин или кофеин. Анальгетическая нефропатия проявляется рецидивирующими эпизодами сосочкового некроза

и прогрессирующим хроническим интерстициальным нефритом, который приводит к терминальной почечной недостаточности [33].

Типичные пациенты с анальгетической нефропатией – лица старше 45 лет, страдающие хроническим болевым синдромом – головными, суставными болями, болями в пояснице. Кроме того, прием анальгетических препаратов вызывает ощущение психологического «подъема», в результате чего формируется психическая зависимость от приема таблеток. Патогенез анальгетической нефропатии остается не до конца изученным, также не уточнены дозы препаратов, которые приводят к развитию этого заболевания. Но определенно установлено, что в группе высокого риска находятся пациенты, злоупотребляющие приемом комбинированных препаратов [34].

К моменту формирования развернутой клинической картины поражения почек количество применяемых анальгетиков может превышать 50-70 таблеток в год на одного пациента [35]. Общий объем анальгетиков $\geq 0,3$ кг/год достоверно связан с наступлением почечной недостаточности (OR 8,2; 95% ДИ от 1,5 до 45). Значительное увеличение риска отмечено среди пациентов, которые длительно принимали высокие дозы аспирина – суммарно ≥ 1 кг (отношение шансов 7,4 [95% ДИ 1,2 до 43]. Рассчитано, что длительность приема анальгетиков до начала заместительной почечной терапии составляет как минимум 9 лет. Эти выводы в значительной степени относились к приему комбинированных препаратов, содержащих фенаcetин [36]. В связи с запретом на производство фенаcetина в 80-х годах XX века вклад анальгетической нефропатии в развитие терминальной почечной недостаточности в Европе снизился с 15-20 до 1% [37]. Однако согласно исследованию, проведенному уже после запрета фенаcetина [38], риск развития почечной недостаточности при приеме комбинированных анальгетических препаратов сохраняется и в настоящее время. Так, в шведском исследовании случай-контроль с участием 926 пациентов с впервые диагностированной хронической болезнью почек (ХБП) регулярное использование комбинации ацетаминофена и аспирина было связано с повышением риска ХБП в 2,2 раза по сравнению с применением только одного аспирина. Кроме того, среди 11 000 исходно здоровых мужчин, которые по разным поводам начали прием аспирина (общая доза составила ≥ 2500 таблеток), повышения риска ХБП не наблюдалось. На этом основании авторами сделано предположение, что основное патологическое значение имеет факт одновременного приема нескольких препаратов [39]. В поливалентности лекарственных факторов риска заключается отличие анальгетической нефропатии от лекарственного интерстициального нефрита, который может быть ассоциирован с приемом лишь одного НПВП.

Среди клинико-лабораторных проявлений анальгетической нефропатии на первый план выходит артериальная гипертензия, могут отмечаться боли в пояснице, сопровождающиеся гематурией, как следствие сосочкового некроза. Часто выявляют небольшую протеинурию до 1,5 г/л и асептическую лейкоцитурию. Приблизительно у 60% пациентов наблюдается присоединение бактериальной инфекции и развитие бактериальной лейкоцитурии [34]. До тех пор, пока правильный диагноз не будет установлен, изменения в анализах мочи и почечная недостаточность могут трактоваться как следствие «хронического пиелонефрита». Заподозрить анальгетическую нефропатию позволяет прогрессирующее течение почечной недостаточности, поскольку неосложненные бактериальные инфекции мочевыводящих путей редко приводят к развитию терминальной хронической почечной недостаточности. Кроме того, анальгетическая нефропатия обычно является только частью синдрома злоупотребления анальгетиками, имеющего полиморфную клиническую картину, в том числе язвенную болезнь (35%), анемию (от 60 до 90%), ишемическую болезнь сердца (35%) и психологические особенности пациентов – ипохондрические, невротические реакции и депрессию [35, 40, 41].

По данным инструментальных исследований для анальгетической нефропатии характерно уменьшение размеров обеих почек, неровность контура из-за формирования неглубоких рубцов, которые могут быть неверно трактованы как следствие «хронического пиелонефрита». Специфическим для анальгетической нефропатии признаком служит выявление кальцинатов в области почечных сосочков. На основании этого признака анальгетическую нефропатию можно заподозрить при ультразвуковом исследовании. Наиболее информативным методом диагностики кальцификации почечных сосочков считают мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) без контрастирования [36, 42]. Выполнение МСКТ может позволить избежать проведения биопсии почки, так как выявление кальцинатов в области почечных сосочков в сочетании с анамнезом злоупотребления анальгетиками является высокоспецифичным признаком анальгетической нефропатии.

Биопсия почки выполняется при отсутствии классических признаков анальгетической нефропатии для подтверждения диагноза и исключения других причин ухудшения функции почек. Самые ранние изменения в почке при анальгетической нефропатии заключаются в выраженном утолщении капилляров *vasa recta* и появлении участков канальцевого некроза. Подобные сосудистые изменения обнаруживают также в сосудах почечной лоханки и мочеточников. Это позволяет предположить, что первичной мишенью являются эндотелиальные клетки сосудов [43]. Поздние изменения включают

папиллярный некроз и кальцификацию почечных сосочков, а также вторичное повреждение клубочков с фокальным сегментарным гломерулосклерозом, тубулярную атрофию и интерстициальный фиброз. Хронические склеротические изменения чаще встречаются у больных с сопутствующими заболеваниями – сахарным диабетом, артериальной гипертензией, атеросклерозом [44].

Длительный прием анальгетиков сопряжен с повышенным риском развития почечно-клеточного рака [45]. Такие пациенты должны регулярно наблюдаться и при выявлении гематурии подвергаться обследованию для исключения опухоли.

Наиболее важным подходом в лечении пациентов с анальгетической нефропатией является отказ от приема анальгетиков, что приводит у большинства пациентов к улучшению или стабилизации почечной функции [46]. Однако у небольшой части функция почек продолжает ухудшаться, в том числе из-за сохранения тяжелой артериальной гипертензии. Следует отметить, что пациенты с анальгетической нефропатией относятся к группе наиболее высокого сердечно-сосудистого риска после начала заместительной почечной терапии [34].

Риск хронической болезни почек при монотерапии НПВП

В настоящее время вопрос о риске поражения почек при длительном приеме отдельных НПВП продолжает обсуждаться. Исследования, посвященные изучению этой проблемы, немногочисленны. Так, группа авторов из Италии оценила риск развития или прогрессирования ХБП среди почти 10 000 пациентов, принимающих НПВП в течение 5 лет. При оценке риска поражения почек без учета класса НПВП значительного его повышения среди обследованных лиц не отмечалось. С учетом отдельных НПВП оказалось, что риск отмечался у 70% обследованных, длительно принимавших препараты из группы оксикамов – мелоксикам и пироксикам, а также кеторолак. В то же время было установлено, что для оксикамов важное значение имеет не столько сам прием препарата, сколько его кумулятивная доза. Так, риск поражения почек при применении мелоксикама и пироксикама возрастал на 28 и 19% соответственно с каждым месяцем приема. При введении кеторолака несмотря на то, что этот препарат используется как правило кратковременно для купирования острой боли, риск развития ХБП увеличился в 2,5 раза. С другой стороны, не было отмечено увеличения риска ХБП при приеме ибупрофена, коксибов, диклофенака, нимесулида, кетопрофена и напроксена [47].

В клиническом исследовании PRECISION, которое включало 24 081 пациентов, была оценена почечная безопасность целекоксиба и напроксена по сравнению с ибупрофеном. Средний возраст пациентов,

включенных в исследование, составлял более 60 лет. Все пациенты принимали НПВП в максимальных терапевтических дозах в сочетании с малыми дозами аспирин в течение $20 \pm 16,0$ месяцев. Частота серьезных нежелательных явлений со стороны почек была значительно ниже в группе целекоксиба по сравнению с группой ибупрофена и не отличалась от группы напроксена [48]. В другом исследовании при приеме эторикоксиба частота повышения креатинина и снижения СКФ не различалась между группами, получающими различные дозы этого препарата, напроксен или ибупрофен [49].

Мета-анализ когортных исследований Gooch, Yarger и Hemmelgarn с общим размером выборки 54663 больных показал отсутствие четкой связи прогрессирования ХБП с приемом НПВП в средних терапевтических дозах, но использование высоких доз этих препаратов значительно увеличило риск ускоренного прогрессирования почечной недостаточности со снижением СКФ ≥ 15 мл/мин/1,73 м² в течение 2 лет [20]. Следует отметить, что в исследовании Gooch увеличение риска прогрессирования отмечено у пациентов старше 65 лет, уже имеющих хроническую болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин [50].

Таким образом, по-видимому, пациенты с исходно нарушенной функцией почек имеют наибольший риск прогрессирования почечной недостаточности, что, возможно, недооценивается и пациентами, и лечащими врачами. При анкетировании более 12000 взрослых на предмет приема НПВП было установлено, что 2,5% опрошенных без ХБП, а также 2,5% с ХБП стадии 3 и 5,0% с ХБП стадии 4 ежедневно принимают какой-либо НПВП

в течение 30 дней или более. Среднее количество таблеток в сутки составило 3,0; 3,3 и 2,6. Почти все используемые НПВП были доступны без рецепта. В то же время, среди пациентов с ХБП 3-4 стадии 10,2% приобретали НПВП по рецепту от врача, причем из них 66,1% использовали рецепт на НПВП в течение года и более. Причем осведомленность этих пациентов о наличии у них нарушенной функции почек существенно не влияла на частоту приема НПВП. Кроме того, в группе пациентов с ХБП 3-4 стадий 15,7% и 20,4% продолжали одновременно с НПВП принимать иАПФ/БРА и петлевые диуретики соответственно [51]. При этом пациенты с ХБП 3-4 стадий были старше 70 лет по сравнению с более молодыми пациентами в группе с 1-2 стадиями ХБП, где средний возраст составил около 60 лет.

Заключение

Таким образом, к неблагоприятным побочным эффектам обезболивающих препаратов относится острое и хроническое поражение почек. Острое почечное повреждение является одним из наиболее серьезных побочных эффектов НПВП. Высокий риск острого почечного повреждения при приеме НПВП отмечается у пациентов старшего возраста, с коморбидностью, исходно нарушенной функцией почек и полипрагмазией. Длительный прием определенных групп НПВП может стать причиной высокой протеинурии и нефротического синдрома у больных моложе 50 лет. Среди хронических поражений почек анальгетическая нефропатия является причиной прогрессирующего снижения функции почек, тяжелой артериальной гипертензии и вы-

Таблица 1 | Table 1

Варианты поражения почек, ассоциированные с НПВП
NSAID associated kidney injury

	Механизмы	Факторы риска	Профилактика
Водно-электролитные нарушения Задержка натрия Гиперкалиемия Метаболический ацидоз Артериальная гипертензия	Подавление эффектов простагландинов PgE2 и PgI1 Активация РААС	Прием НПВП	Отмена/уменьшение количества НПВП
Острое почечное повреждение	Гемодинамические нарушения внутрипочечного кровотока/ уменьшение почечной перфузии	Болезни печени, почек, сердечная недостаточность, дегидратация, пожилой пациент	Избегать назначения НПВП у пациентов высокого риска/ отмена НПВП, избегать тройной комбинаций с диуретиками и ингибиторами РААС
Сосочковый некроз	Прямая токсичность	Комбинация парацетамола и аспирина, кодеина	Избегать подобных комбинаций
Острый интерстициальный нефрит +/- нефротический синдром	Реакции гиперчувствительности	Длительное использование НПВП, определенные препараты – производные уксусной и пропионовой кислот	Отмена НПВП Терапия глюкокортикостероидами
Хроническая болезнь почек	Гемодинамические эффекты	Длительно использование высоких доз НПВП	Избегать длительного использования у пожилых пациентов в группе высокого риска (старше 60 лет с СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м ²)

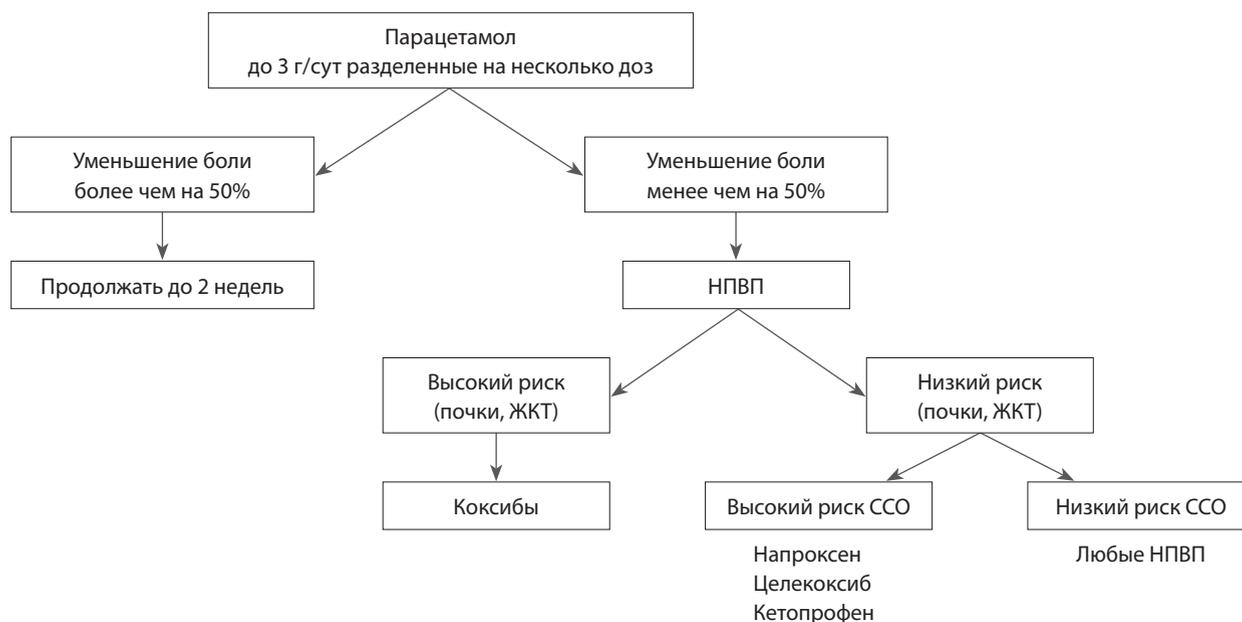


Рис. 1. Алгоритм лечения болевого синдрома

Аббревиатуры: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ССО – сердечно-сосудистые осложнения

Fig. 1. Algorithm for management of pain

сокого риска сердечно-сосудистых осложнений (Таблица 1). Отмена анальгетиков позволяет затормозить прогрессирование заболевания и развитие терминальной почечной недостаточности.

Исходя из данных об эффективности и безопасности отдельных НПВП, можно предложить следующий алгоритм ведения пациентов с болевым синдромом. Этот алгоритм учитывает также риски сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных осложнений.

При умеренной выраженности болевого синдрома начинать лечение следует с парацетамола до 3 г/сут, при уменьшении боли более чем на 50% продолжать прием не более 2 недель. Пациентам с клиренсом креатинина 10-50 мл/мин можно принимать парацетамол каждые 6 часов, при СКФ <10 мл/мин интервал между приемами следует увеличить до 8 часов. Необходимо избегать длительного одновременного использования аспирина в высоких дозах и парацетамола, так как эта комбинация может увеличить риск почечного сосочкового некроза.

В случае неэффективности монотерапии парацетамолом следует рассмотреть вопрос о назначении НПВП и оценить риск возможных осложнений – почечных, сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных. Наиболее высокий риск ухудшения функции почек отмечается при исходной СКФ ≤ 30 мл/мин. В случае высокого риска почечных и желудочно-кишечных осложнений следует использовать коксибы. В группе высокого риска сердечно-сосудистых осложнений при низкой вероятности почечных и же-

лудочно-кишечных неблагоприятных эффектов лучше остановить выбор на напроксене, целекоксибе или кетопрофене [49, 52], при этом необходимо назначить минимально эффективную дозу.

Ежедневный прием аспирина в дозе 81-162 мг/сут безопасен при нормальной СКФ или умеренном ее снижении, в то время как прием аспирина в дозе от 325-650 мг каждые 4-6 часов в максимальной дозе 4 г/сут следует избегать. Также высокую дозу аспирина не следует назначать при СКФ <10 мл/мин [53].

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

Authors declare no conflicts of interests.

Авторы:

*Чеботарева Наталья Викторовна,
e-mail: natasha_tcheb@mail.ru,
ORCID: 0000-0003-2128-8560*

*Лысенко Лидия Владимировна,
e-mail: lidia.v.lysenko@gmail.com,
ORCID: 0000-0002-1166-7308*

Authors:

*Natalia V. Chebotareva,
e-mail: natasha_tcheb@mail.ru,
ORCID: 0000-0003-2128-8560*

*Lidya V. Lysenko,
e-mail: lidia.v.lysenko@gmail.com,
ORCID: 0000-0002-1166-7308*

Вклад авторов: *Н.В.Ч.* – написание исходного варианта текста, редактирование текста рукописи; *Л.В.Л.* – написание, окончательное редактирование текста рукописи.

Authors' contributions: *N.V.C.* – writing, editing; *L.V.L.* – review and editing.

Список литературы

1. *Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al.* Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* 2006;10(4):287-333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009.
2. *Медведева ЛА, Загорулко ОИ, Гнездилов АВ.* Хроническая боль: эпидемиология и социально-демографические характеристики пациентов клиники боли центра хирургии. *Клин. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского.* 2016; 3: 36-43.
Medvedeva L.A., Zagorulko O.I., Gnezdilov A.V. Chronic pain: epidemiology and social demographic characteristics of patients of Pain Clinic in the Surgery Center. *Clinical and experimental surgery.* 2016;3:36-43
3. *Schlondorff D, Ardailou R.* Prostaglandins and other arachidonic acid metabolites in the kidney. *Kidney international.* 1986; 29:108—119. DOI:https://doi.org/10.1038/ki.1986.13
4. *Kim G-H.* Renal effects of prostaglandins and cyclooxygenase-2 inhibitors. *Electrolyte Blood Press.* 2008;6(1):35-41. doi: 10.5049/EBP.2008.6.1.35.
5. *Li Y, Wei Y, Zheng F, et al.* Prostaglandin E2 in the Regulation of Water Transport in Renal Collecting Ducts. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:2539. doi:10.3390/ijms18122539
6. *Vane JR, Botting RM.* The mode of action of anti-inflammatory drugs. *Postgrad Med J.* 1990; 66 Suppl. 4: 2-17
7. *Hörl WH.* Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Kidney. *Pharmaceuticals (Basel).* 2010;3(7):2291-2321. Published 2010 Jul 21. doi:10.3390/ph3072291
8. *Kim S, Joo KW.* Electrolyte and Acid-Base Disturbances Associated with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Electrolyte Blood Press.* 2007; 5(2): 116-125. doi: 10.5049/EBP.2007.5.2.116.
9. *Cui Y, Yang Y, Lei W, et al.* The clinicopathological features of drug-induced acute kidney injury—a single-center retrospective analysis. *Annals Of Translational Medicine.* 2021; 9(5): 400. doi:10.21037/atm-20-382
10. *Pétureau A, Raffray M, Polard E, et al.* Analysis of the association between emergency dialysis start in patients with end-stage kidney disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs, proton-pump inhibitors, and iodinated contrast agents. *J Nephrol.* 2021;34(5):1711-1723. doi: 10.1007/s40620-020-00952-5.
11. *Jeon N, Park H, Segal R, et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drug-associated acute kidney injury: does short-term NSAID use pose a risk in hospitalized patients? *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77(9):1409-1417. doi: 10.1007/s00228-021-03121-0
12. *Zhang X, Donnan PT, Bell S, et al.* 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(1):256. doi: 10.1186/s12882-017-0673-8
13. *Huerta C, Castellsagne J, Varas-Lorenzo C, et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(3):531. doi: 10.1053/ajkd.2004.12.005
14. *Lapi F, Azoulay L, Yin H, et al.* Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ.* 2013;346:e8525. doi: 10.1136/bmj.e8525
15. *Meyrier A, Niaudet P.* Acute kidney injury complicating nephrotic syndrome of minimal change disease. *Kidney Int.* 2018;94(5):861-869. doi: 10.1016/j.kint.2018.04.024
16. *Maas RJ, Deegens JK, Beukhof JR, et al.* The Clinical Course of Minimal Change Nephrotic Syndrome With Onset in Adulthood or Late Adolescence: A Case Series. *Am J Kidney Dis.* 2017; 69:637-646. doi: 10.1053/ajkd.2016.10.032.
17. *Nash DM, Markle-Reid M, Brimble KS, et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of acute kidney injury and hyperkalemia in older adults: a population-based study. *Nephrol Dial Transplant.* 2019; 34(7): 1145-1154.
18. *Dreischulte T, Morales DR, 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.
19. *Nelson DA, Marks ES, Deuster PA, et al.* Association of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Prescriptions With Kidney Disease Among Active Young and Middle-aged Adults. *JAMA Netw Open* 2019;2(2):e187896. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.7896.
20. *Nderitu P, Doos L, Jones PW, et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Fam Pract.* 2013;30(3):247-55.
21. *Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, et al.* Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *European J of Internal Medicine* 2015; 26:285-291
22. *Moon KW, Kim J, Kim JH, et al.* Risk factors for acute kidney injury by non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with hyperuricaemia. *Rheumatology.* 2011; 50(12):2278-2282. https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker286
23. *Eddy AA.* Drug-induced tubulointerstitial nephritis: hypersensitivity and necroinflammatory pathways. *Pediatr Nephrol.* 2020 Apr;35(4):547-554. doi: 10.1007/s00467-019-04207-9. Epub 2019 Feb 28. PMID: 30820701
24. *Rosser J.* Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2001;60:804-817. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.060002804.x.
25. *Ravnskov U.* Glomerular, tubular and interstitial nephritis associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Evidence of a common mechanism. *Br J Clin Pharmacol.* 1999; 47(2): 203-210. doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00869.x
26. *Liu AC, Chang Y, Zuckerman JE, Kalantar-Zadeh K, Ghobry LM, Hanna RM.* Ibuprofen-associated minimal change disease and acute interstitial nephritis with possibly linked membranous glomerulonephritis. *SAGE Open Med Case Rep.* 2021 Jun 21;9:2050313X211025145. doi: 10.1177/2050313X211025145.

27. *González E, Gutiérrez 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;2013:940-946. doi: 10.1038/sj.ki.5002776
28. *Praga M, González E.* Acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2010;2013:956-61. doi: 10.1038/ki.2010.89.
29. *Bakbriansyah M, Sovereign PC, van den Hoogen MWF, et al.* Risk of Nephrotic Syndrome for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Users. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(9):1355-1362. doi: 10.2215/CJN.14331218.
30. *De Broe ME, Elseviers MM.* Over-the-counter analgesic use. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2098. doi: 10.1681/ASN.2008101097.
31. *Banch PH, Thanb NTK.* Renal Papillary Necrosis 40 Years On. *Toxicologic pathology*. 1998;26(1):73-91. doi: 10.1177/019262339802600110.
32. *Leung SJ, Cisu T, Grob BM.* Bilateral Ureteral Obstruction Secondary to Papillary Necrosis From Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in an Adult Patient. *Cureus*. 2021;13(8):e16926. Published 2021 Aug 5. doi:10.7759/cureus.16926
33. *Vadivel N, S. Trikudanathan AK.* Singh Analgesic nephropathy. *Kidney International*. 2007;72:517-520. doi:10.1038/sj.ki.5002251
34. *Nanra RS, Stuart-Taylor J, de Leon AH, et al.* Analgesic nephropathy: etiology, clinical syndrome, and clinicopathologic correlations in Australia. *Kidney Int*. 1978;13(1):79-92. <https://doi.org/10.1038/ki.1978.11>
35. *Abbott FV, Fraser MI.* Use and abuse of over-the-counter analgesic agents. *J Psychiatry Neurosci*. 1998; 23(1): 13-34
36. *Henrich WL, Clark RL, Kelly JP, et al.* Non-contrast-enhanced computerized tomography and analgesic-related kidney disease: report of the national analgesic nephropathy study. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(5):1472-80. doi: 10.1681/ASN.2005101096
37. *Brunner FP, Selwood NH.* End-stage renal failure due to analgesic nephropathy, its changing pattern and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 1994; 9:1371-1376.
38. *Fored CM, Ejerblad E, Lindblad P, et al.* Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1801-1808. DOI: 10.1056/NEJMoa010323
39. *Rexrode KM, Buring JE, Glynn RJ, et al.* Analgesic use and renal function in men. *JAMA*. 2001; 286:315-321. doi: 10.1001/jama.286.3.315.
40. *Chang SH, Mathew TH, McDonald SP.* Analgesic Nephropathy and Renal Replacement Therapy in Australia: Trends, Comorbidities and Outcomes. *CJASN* May 2008, 3 (3) 768-776; DOI: 10.2215/CJN.04901107
41. *Akbulut L, Quinet RJ, Ishaq S.* Celecoxib-related renal papillary necrosis. *Arch Intern Med*. 2003 Jan 13;163(1):114-5. doi: 10.1001/archinte.163.1.114.
42. *Tsuchiya Y, Yabe K, Takada S, Ishii Y, Jindo T, Furuhama K, Suzuki KT.* Early pathophysiological features in canine renal papillary necrosis induced by nefiracetam. *Toxicol Pathol*. 2005;33(5):561-9 doi: 10.1080/01926230500222593
43. *Mibatsch MJ, Hofer HO, Gudat F, et al.* Capillary sclerosis of the urinary tract and analgesic nephropathy. *Clin Nephrol* 1983; 20:285.
44. *Mibatsch MJ, Khanlari B, Brunner FP.* Obituary to analgesic nephropathy—an autopsy study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006; 21 (11):3139-3145. <https://doi.org/10.1093/ndt/gff390>
45. *Choueiri TK, Je Y, Cho E.* Analgesic use and the risk of kidney cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Int J Cancer*. 2014;15; 134(2): 384-396. doi: 10.1002/ijc.28093.
46. *Gault MH, Wilson DR.* Analgesic nephropathy in Canada: clinical syndrome, management, and outcome. *Kidney Int* 1978; 13:58-63. doi: 10.1038/ki.1978.8
47. *Ingrasciotta Y.* 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
48. *Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al.* Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2519-29. DOI: 10.1056/NEJMoa1611593
49. *Curtis SP, Ng J, Yu Q, Shingo S, et al.* Renal Effects of Etoricoxib and Comparator Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Controlled Clinical Trials. *Clin Ther*. 2004;26(1):70-83. doi: 10.1016/s0149-2918(04)90007-0.
50. *Gooch K, Culleton BF, Manns BJ, et al.* NSAID Use and Progression of Chronic Kidney Disease. *The American Journal of Medicine*. 2007;120: 280.e1-280.e7 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.02.015>
51. *Plantinga L, Grubbs V, Sarkar U, et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug use among persons with chronic kidney disease in the United States. *Ann Fam Med*. 2011; 9(5): 423-430. doi: 10.1370/afm.1302
52. *Podichetty VK, Mazanec DJ, Biscup RS.* Chronic non-malignant musculoskeletal pain in older adults: clinical issues and opioid intervention. *Postgrad Med J*. 2003;79:627-633. <http://dx.doi.org/10.1136/pmj.79.937.627>
53. *Semla TP, Beizer JL, Higbee MD.* Geriatric Dosage Handbook. 20th ed. Hudson, OH: Lexicomp; 2015:25-28,115-119,1007-1010.

Дата получения статьи: 04.04.2022

Дата принятия к печати: 06.08.2022

Submitted: 04.04.2022

Accepted: 06.08.2022