

**Медицинские науки**

**В.В.Чаплик**

доцент, канд. мед.наук

**Кафедра медицины катастроф и военной медицины**

**Львовский национальный медицинский университет имени Данила**

**Галицкого**

**Е.Е.Евстратьев**

доцент, канд. фарм.наук

**Кафедра медицины катастроф и военной медицины**

**Львовский национальный медицинский университет имени Данила**

**Галицкого**

## **НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ДИКЛОБЕРЛА**

**Резюме.** У 24 больных с остеоартрозом изучены некоторые функции почек после лечения их диклоберлом. Показано, что терапия диклоберлом вызывает функциональные изменения функций почек, что сопровождалось снижением диуреза, клубочковой фильтрации и повышением уровня мочевины, креатинина и калия венозной крови. Однако отмечено улучшение общего состояния больных: снижение головной боли и болей в суставах, уменьшение общей слабости, улучшение сна, нормализацию температуры тела и тахикардии.

**Ключевые слова:** острая почечная недостаточность, функции почек, нестероидные противовоспалительные препараты.

**Вступление.** Одной из основных терапевтических групп лекарственных препаратов, которые активно используются для лечения различных

заболеваний на протяжении последних десятилетий являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [6,8]. По данным Y.I. Tayem et al. [9], 18.6% от всех рецептов были выписаны на НПВП, из них 40,2% - на диклофенак натрия, 23,9% - на аспирин (ацетилсалициловую кислоту), 17,8% - на ибупрофен, 15,1% - на индометацин, 0,2% - на ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Однако, вследствие значительной частоты использования НПВП (по данным ВООЗ их регулярно использует около 20% населения планеты и, как правило, без назначения и контроля со стороны врачей), они являются лидерами по побочным реакциям и причиной половины всех осложнений фармакотерапии. В США из всех госпитализаций, связанных с применением лекарственных средств, 43 % приходится на НПВП [2].

В данное время в Украине зарегистрировано более 500 различных НПВП в виде различных форм и доз на базе 21 действующего вещества производителей из 35 стран, лидерами среди которых являются индийские производители (24,5%) и украинские фирмы (15,4%) [3]. При этом самая большая глубина ассортимента среди НПВП характерна для препаратов, которые содержат диклофенак натрия. Несмотря на признанную во всем мире эффективность, диклофенак натрия также имеет побочные действия. Причем развиваются они не одинаково, в группу риска попадают, в первую очередь, люди пожилого возраста, которым больше 65 лет и женщины, имеющие особую чувствительность к препаратам данной группы.

Анализ спонтанных сообщений, которые поступают в отдел фармакологического надзора Государственного фармакологического центра МОЗ Украины со всех регионов на предмет структуры и частоты проявления побочных реакций при использовании НПВП, показывает, что в Украине самое большое количество побочных реакций зафиксированы при использовании диклофенака натрия – 552 случая. [5]

Диклофенак натрия занимают одно из ведущих мест не только по количеству, но и по тяжести побочных эффектов, среди которых наиболее

частыми являются эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта [4], токсические гепатиты, поражение почек и центральной нервной системы, аллергические реакции [6]. Еще в 2006 году было доказано, что при длительном приеме диклофенак натрия, так же как и запрещенный Канаде в 2004 году препарат «Виокс» примерно на 40% повышает риск инфарктов и других сердечно-сосудистых заболеваний [4].

НПВП-индуцированная нефротоксичность в настоящее время очевидна и является серьезной проблемой. Количество больных с острым повреждением почек неуклонно увеличивается, а летальность от тяжелых форм этой патологии остается на уровне 40-60% и за последние три десятилетия не имеет тенденции к снижению [1,6]. Учитывая все свойства диклофенака натрия, нами было проведено изучение эффективности и безопасности назначения препарата у пациентов с остеоартрозом .

**Материалы и методы исследования.** Под нашим наблюдением находилось 24 больных возрастом от 38-ми до 62-х лет с остеоартрозом, которые получали диклоберл в дозе 100 мг/сутки (2 группа). Контрольную группу составляли 15 здоровых человек (1 группа). Средний возраст 1-й группы составил  $51,71 \pm 4,23$  года, 2-й -  $54,15 \pm 4,64$  года.

Результаты проводимой терапии оценивали на 3, 5 и 10 сутки после начала лечения диклоберлом. Анализировали следующие показатели: суточный диурез, скорость клубочковой фильтрации по эндогенному креатинину с помощью формулы Cockcroft — Gault, показатели мочевины, креатинина и калия венозной крови с помощью диагностических наборов фирмы «Ляхема» (Чехия), динамику температуры тела и частоту сердечных сокращений. Критериями исключения из обследования были: язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечные кровотечения без установленного диагноза, наличие диспептических явлений без верифицированного диагноза, наличие сопутствующей патологии, требующей гормонотерапии, возраст пациента старше 65 лет, непереносимость

салицилатов или других НПВП и отказ больного от проводимого исследования.

**Результаты и их обсуждение.** При поступлении в стационар суточный диурез у больных 2-й группы составлял  $1497,37 \pm 59,53$  мл ( $P > 0,05$ ), показатели мочевины венозной крови -  $5,42 \pm 0,48$  ммоль/л ( $P > 0,05$ ), креатинина -  $0,13 \pm 0,01$  ммоль/л ( $P > 0,05$ ), калия -  $3,78 \pm 0,21$  ммоль/л ( $P > 0,05$ ), клубочковой фильтрации -  $78,73 \pm 6,67$  мл/мин ( $P > 0,05$ ).

Больные поступали на стационарное лечение с признаками общей интоксикации, о чем свидетельствовало повышение температуры тела и тахикардия. При поступлении в стационар у 13 (54,2%) пациентов была повышена температура. В результате проводимой терапии у большинства пациентов (84,6%), получавших диклоберл, температура тела нормализовалась уже через 48 часов. У трети пациентов развитие анальгезии сочеталось с умеренным чувством жара и потоотделением, что является проявлением жаропонижающего действия НПВП.

В начале проводимой терапии тахикардия отмечалась у 16 пациентов (66,7 %) 2-й группы. На 3-и сутки после начала лечения диклоберлом тахикардия (ЧСС была свыше 90 ударов в 1 минуту) нормализовалась у 11-ти больных, однак сохранилась у 5 пациентов (20,8%) на протяжении всего периода лечения. Отмечено улучшение общего состояния больных: снижение головной боли и болей в суставах, уменьшение общей слабости, улучшение сна и качества жизни. На 3-е сутки лечения диклоберлом суточный диурез был снижен на 20,8% ( $P < 0,05$ ), клубочковая фильтрация - на 22,23% ( $P < 0,05$ ), показатели мочевины креатинина и калия имели тенденцию к повышению ( $P > 0,05$ ).

Следует отметить, что у больной С., 62 года, с ревматоидным артритом, на 3-и сутки после начала лечения диклоберлом суточный диурез снизился на 57,2% (до 640 мл/сутки), а скорость клубочковой фильтрации — на 58,3% (до 32,81 мл/мин), концентрация мочевины венозной крови увеличилась в 2,3 раза (до 12,6 ммоль/л), креатинина - в 1,6 раза (до 0,21 ммоль/л), калия — в 1,4 раза

(до 5,2 ммоль/л). В связи с резким снижением функций почек и возможным развитием острой почечной недостаточности, диклоберл больной был отменен, ей была назначена нефропротекторная терапия, которая дала положительный эффект.

На 5-е сутки стационарного лечения суточный диурез был снижен на 18,3% ( $P < 0,05$ ), клубочковая фильтрация - на 23,7% ( $P < 0,05$ ), показатели мочевины, креатинина и калия были в пределах верхней границы нормы ( $P > 0,05$ ). На 10-е сутки лечения концентрация мочевины венозной крови была  $6,86 \pm 0,51$  ммоль/л ( $P > 0,05$ ), креатинина —  $0,17 \pm 0,01$  ммоль/л ( $P > 0,05$ ), калия —  $5,03 \pm 0,23$  ммоль/л ( $P > 0,05$ ), клубочковая фильтрация оставалась сниженной на 25,1% (до  $58,97 \pm 6,32$  мл/мин ( $P < 0,05$ )).

Длительный опыт лечения больных позволил нам выделить следующие основные факторы риска развития острого повреждения почек после приема НПВП: возраст старше 65 лет и дети; ишемическое и/или токсическое поражение почек; длительный прием НПВП или применение других нефротоксических препаратов (антибиотики, сульфаниламиды и др.); сопутствующие заболевания (сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, сахарный диабет, генерализированный атеросклероз, цирроз, алкоголизм и др.); состояния после травматических операций, массивных ожогов и множественных травм; избыточный вес и гиповолемия.

Риск НПВП-индуцированного острого повреждения почек низкий у большинства людей; только у 5% пациентов, принимающих неселективные НПВП, отмечается нарушение функций почек, а почечные осложнения в целом обратимы при временном прекращении приема НПВП. Однако при заболевании почек, почечной гипоперфузии или сопутствующей терапии некоторыми препаратами, такими как мочегонные средства, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, другими антигипертензивными средствами, аминогликозидами или циклоспорином А, риск НПВП-индуцированного токсического влияния на почки может многократно

повышаться.

Доказано, что у 12 % пациентов с суставным синдромом, систематически принимающих НПВП, выявляются рентгенологические признаки папиллярного некроза почек, у 24 % — повышенный уровень креатинина. У больных с ревматоидным артритом (РА), регулярно принимавших НПВП, при посмертном исследовании признаки папиллярного некроза почек обнаруживаются в 18-57 % случаев.

Точная частота развития острой почечной недостаточности (ОПН) при приеме НПВП неизвестна. Считается, что у 1 % больных с ревматоидным артритом возникает НПВП-индуцированная ОПН. Особенно часто ОПН развивается при приеме НПВП пациентами с бессимптомной, недиагностированной хронической почечной недостаточностью. ОПН развивается, как правило, на 2-3 день приема НПВП и проявляется олигурией или анурией, гиперазотемией и гиперкалиемией .

За последние 30 лет мы наблюдали 1 случай НПВП-индуцированной острой почечной недостаточности со смертельным исходом. У больной К., 57 лет, с ревматоидным артритом и вяло текущим хроническим пиелонефритом, острая почечная недостаточность развилась после длительного применения ибупрофена, что привело к развитию терминальной стадии почечной недостаточности и, несмотря на проведенную комплексную нефропротекторную терапию, к ее гибели.

Механизм развития НПВП-индуцированной ОПН сложный и включает токсическое и иммуноаллергическое поражение почечной паренхимы и как обязательный элемент — нарушение гемодинамики. В процессе развития ОПН наблюдается определенная этапность некротических и апоптических процессов в канальцевом эпителии. Через 60 мин после острой ишемии почек наблюдается пик некротических изменений в эпителии, в первые 48-72 ч — апоптических, на 7-14 день наступает второй, самый большой пик апоптоза, когда некротизированные каналцы уже полностью восстановились вследствие

гиперплазии эпителия.

У пациентов пожилого возраста, у которых снижена функция почек или имеются сопутствующие заболевания, высокий риск проявлений токсического действия НПВП на почки. Врачи часто недооценивают почечную дисфункцию, поскольку ошибочно ориентируются на концентрацию креатинина в сыворотке крови (относительно нечувствительный маркер почечной функции) и забывают учитывать возраст, пол и массу тела пациента. Например, у плохо питающегося человека пожилого возраста может быть повышенный почечный риск, даже при уровне креатинина сыворотки крови в пределах нормы. Важно для врачей проверять клиренс креатинина до и после начала приема НПВП, особенно у лиц с высоким риском почечной недостаточности. Следует отметить, что аутоиммунное поражение почек при ревматоидном артрите увеличивает их уязвимость для НПВП, а также повышает риск возникновения НПВП-индуцированного острого поражения почек. В 2013 г. McGettigan и D. Henry [7] призвали извлечь из продажи и исключить из списков жизненно важных медикаментов диклофенак натрия, поскольку на основании проведенного анализа обнаружили, что применение диклофена канатрия, связано с высоким риском побочных эффектов.

### **Выводы:**

1. Перед назначением потенциально нефротоксических НПВП у больных следует определять уровень креатинина венозной крови и рассчитывать скорость клубочковой фильтрации.

2. У больных со сниженной функцией почек желательно отказываться от назначения НПВП, а при вынужденном применении этих медикаментов их дозы следует подбирать в зависимости от состояния функций почек.

3. Необходимо тщательно взвешивать риски и преимущества применения НПВП. Ряд потенциально нефротоксических НПВП имеют такие же по эффективности аналоги без побочного влияния на почки.

### Литература:

1. Вдовин В.А. Опыт лечения больных острой почечной недостаточностью низкопоточными фильтрационными методами в многопрофильных стационарах/В.А.Вдовин, Т.С.Ганеев, А.Н.Ханананова //Вестник современной клинической медицины.-2013.-№5.-т.6.-С.60-63.
2. Герболка Н.Л. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні лікарські засоби у вітчизняній та світовій медичній практиці / Н.Л.Герболка // Фармацевтичний журнал. – 2005. – №5. – С. 64-70.
3. Корнієнко О.М. Нестероїдні протизапальні лікарські засоби в Україні та Польщі / О.М.Корнієнко, Н.Л.Герболка, О.Л.Гром, Г.Філер // Формування національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування : питання освіти, теорії і практики : матеріали наук.-практ. конф. (м. Харків, 14-15 березня 2008р.). – Х. : Вид-во НФаУ, 2008. – С. 71-79.
4. Герболка Н.Л. Медико-статистичний аналіз побічних реакцій при застосуванні нестероїдних протизапальних засобів в областях західного регіону України / Н.Л.Герболка, О.П.Вікторов // Рациональная фармакотерапия. – 2008. – №3. – С. 24-28.
5. Герболка Н.Л. Моніторинг побічної дії нестероїдних протизапальних лікарських засобів у Галичині / Н.Л.Герболка, О.П.Вікторов, О.Л.Гром // Безпека лікарств : від розробки до медичного застосування : матеріали І наук.-практ. конф. (м. Львів, 31 травня – 1 червня 2007р.). – К., 2007. – С. 67.
6. Панчишин Ю.М. Нестероїдні протизапальні препарати: відомі і нові проблеми / Панчишин Ю.М., Осієк І.М. //Рациональная фармакотерапия.-2014.-№4(33).-С.14-18.
7. McGettigan P. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries/ McGettigan P., Henry D. // PLoS Med. – 2013. – V. 10. – e1001388.



8. Varga Z. Analysis of non-steroidal anti-inflammatory drug use in hospitalized patients and perception of their risk/ Varga Z., Kriska M., Kristova V., et al. // *Interdiscip. Toxicol.* – 2013. – V. 6. – P. 141-144.

9. Tayem Y.I., Qubaja M.M., Shraim R.K. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and antibiotics prescription trends at a central west bank hospital // *Sultan. Qaboos. Univ. Med. J.* – 2013. – V. 13. – P. 567-573.

10. Wang H.E. Acute Kidney Injury and Mortality in Hospitalized Patients /Wang H.E.,Muntner P.,Chertow G.M. et al. //*Am.J.Nephrol.*,2012.-Vol.35.-P.349-355