

renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn study. *Kidney Int* 2002; 62: 1402–1407.

22. *Koren MJ, Devereux RB, Casale P.N.* et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345–352.

23. *Levey AS, Eknoyan G.* Cardiovascular disease in chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 828–833.

24. *Levin A, Thompson C.R, Eitner J, Euan J.F.* Left Ventricular Mass Index Increase in Early Renal Disease: Impact of Decline in Hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34 (1): 125–134.

25. *Levin A, Singer J, Thompson C.R, Ross H, Lewis M.* Prevalent left ventricular in the Predialysis Population: Identifying Opportunities for Intervention. *Am J Kidney Dis* 1996; 27 (3): 347–354.

26. *London G.* Pathophysiology of cardiovascular damage in the early renal population. *Nephrol Dial Transpl* 2001; 16 (Suppl. 12): 3–6.

27. *Mann J.F.E, Gerstein H.C, Dulau-Florea I, Lonn E.* Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 2003; 63 (Suppl. 84): 192–196.

28. *Menon V, Wang X, Green T, Beck G.J, Kusek J.W, Marcovina S.M, Levey AS, Sarnak M.J.* Relation between C-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (1): 44–52.

29. *Moreno F, Sanz-Guajardo D, Lopez-Gomez J.M.* et al. Increasing the hematocrit has a beneficial effect on quality of life and is safe in selected hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 335–342.

30. *National Kidney Foundation.* K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1–266.

31. *Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenwinkel P.* The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome – the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 28–31.

32. *Sarnak M.J, Levey AS, Schoolwerth A.C, Coresh J, Culleton B, Hamm L.L, McCullough P.A, Kasiske B.L.* et al. Kidney Disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 28: 2154–2169.

33. *Tucker B, Fabbian F, Giles M, Thuraisingham R.C, Raine A.E.G, Baker L.R.I.* Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure

monitoring in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 724–728.

34. *Vanbolder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire.* Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1048–1056.

35. *Wachtell K, Bella J.N, Liebson P.R.* et al. Impact of different partition values on prevalences of left ventricular hypertrophy and concentric geometry in a large hypertensive population: the LIFE Study. *Hypertension* 2000; 35: 6–12.

36. *Wheeler D.C, Towned J.N, Landray M.J.* Cardiovascular risk factors in predialysis patient: Baseline data the Chronic Renal Impairment in Birmingham (CRIB) Study. *Kidney Int* 2003; 63 (Suppl. 84): 201–203.

Роль анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов в развитии интерстициальных поражений почек

М.М. Батюшин, О.В. Дмитриева, В.П. Терентьев

ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, г. Ростов-на-Дону

The role of analgetics and non-steroid anti-inflammatory drugs in development of renal interstitial damage

M.M. Batyushin, O.V. Dmitrieva, V.P. Terentiev

Ключевые слова: анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, патология мочевого осадка, снижение почечной функции.

С целью скринингового выявления патологии почек и ее зависимости от приема анальгетиков (А) и нестероидных противовоспалительных средств (НСПВП) были обследованы 1446 пациентов (690 мужчин, средний возраст 50 лет; 756 женщин, средний возраст 45 лет) различных отделений многопрофильной больницы, исключая нефрологическое и урологическое. На первом этапе скрининга анализировали

Телефон: 8 (863) 257-13-49. **Батюшин Михаил Михайлович**
E-mail: nephro-roon@rambler.ru

данные общего анализа мочи (ОАМ) и биохимического анализа крови по историям болезни. На втором этапе анализировали анамнестические данные об употреблении А и НСПВП (вид лекарственного препарата, доза, кратность, продолжительность). На третьем этапе проводили математическую обработку данных. Патология ОАМ была выявлена у 24,3% ($n = 351$), т. е. у каждого четвертого больного, снижение почечных функций (ПФ) – у 12,8% ($n = 185$) пациентов. 649 человек (44,9%) принимали эти лекарственные препараты в анамнезе, 797 (контрольная группа, 55,1%) – их не употребляли. Вероятность обнаружения патологии ОАМ и снижения ПФ в группах, принимающих А, НСПВП и особенно и А, и НСПВП (в том числе: аналгин, фенацетин, диклофенак), была достоверно выше, чем в контрольной группе. Найдена положительная корреляция выраженности патологии ОАМ и снижения ПФ с дозами препаратов.

The aim of the study was to reveal kidney pathology occurrence in patients treated with analgetics (A) and non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID) in different departments of a general hospital, excluding the urological and nephrological ones. At the first stage of the screening, urine analysis (UA) and blood test were taken from the case histories of 1446 patients (690 men, average age 50 years; 756 women, average age 45 years). On the second stage, data concerning A and NSAID (dose, frequency, duration of treatment) were analysed. At the third stage the data were analysed statistically. 649 (44,9%) patients were treated with A or/and NSAID, 797 (control group) did not receive these drugs. A UA-pathology was found in 351 (24,3%) cases. A UA-pathology and a renal function (RF) impairment was significantly higher in patients treated with A or NSAID (and especially with both A and NSAID) than in control group. A positive correlation between UA-pathology, RF-impairment and drug doze was found.

Введение

В настоящее время широко распространены случаи лекарственной патологии, особенно лекарственных поражений почек. Эта проблема имеет интерес, так как изучение лекарственных интерстициальных поражений почек позволяет понять многие механизмы развития почечной патологии и взаимодействия различных почечных структур в реализации повреждения.

«По нашему мнению, – писал академик Е.М. Тареев (1983), – лекарственная патология представляет одно из двух наиболее существенных полей роста медицинской науки, имеющих огромное теоретическое и практическое значение в оздоровлении населения».

Функция почек при лекарственной патологии нарушается особенно часто. Уязвимость почек объясняется рядом факторов: 1) интенсивным почечным кровотоком (около 25% сердечного выброса); 2) высокой активностью метаболических и транспортных процессов в канальцевых клетках; 3) почечной экскрецией большинства лекарственных препаратов (ЛП); 4) нефротоксичностью ряда лекарственных средств. Помимо прямого нефротоксического действия ЛП, влияния на метаболические и транспортные процессы важными механизмами лекарственного повреждения почек являются аллергия с развитием иммунного воспаления почек с поражением интерстиция и (или) клубочков, а также влияние на почечную гемодинамику и паракринную систему почек [2].

Рекомендательный перечень основных (жизненно необходимых) лекарственных средств ВОЗ (1999) включает в себя только несколько средств, относящихся к классу нестероидных противовоспалительных препаратов (НСПВП) (парацетамол, ацетилсалициловая кислота, ибупрофен). Метамизол (анальгин) как в чистом виде, так и в составе комбинированных средств выведен из обращения в большинстве стран мира по причине высокой токсичности. Исключен из списка ВОЗ жизненно важных и основных лекарственных средств с 2000 г. Однако данные статистики указывают на широкую распространенность потребления анальгетических и противовоспалительных препаратов. НСПВП в мире

принимают более 30 млн пациентов как по назначению врача, так и самостоятельно [4]. В США 20% населения употребляют НСПВП, причем 13 млн ежедневно [3]. В Швейцарии регулярно употребляют анальгетики (А) 4,4% мужчин и 6,8% женщин. Это закономерно привлекает внимание к проблеме переносимости лекарственных средств. В Великобритании 25% всех побочных эффектов, о которых сообщается в Комитет по безопасности медикаментов, приходится на долю НСПВП. По официальным оценкам в Великобритании 3–4 тыс. смертельных случаев ежегодно обусловлено побочными эффектами НСПВП [6]. В США использование НСПВП ежегодно приводит более чем к 70 тыс. госпитализаций и 7 тыс. смертельных случаев [5].

Целью нашего исследования явилось раннее скрининговое выявление интерстициальной патологии почек и ее зависимости от приема А и НСПВП.

Материал и методы

Обследовано 1446 пациентов. Из них 690 мужчин (48%), 756 женщин (52%). Средний возраст мужчин – ± 50 лет; женщин – ± 45 лет. Формирование статистической выборочной совокупности проводилось на базе многопрофильной больницы в виде сплошного одновременного охвата наблюдений. Выборка состояла из пациентов соматических отделений, находящихся на лечении в многопрофильной больнице по поводу различных заболеваний. В отделениях нефрологии и урологии сбор данных не производился.

На первом этапе скрининга проводилась выкопировка из историй болезни результатов общего анализа мочи (ОАМ) и данных биохимических методов исследований. Достоверной протеинурией считали $\geq 0,066\%$, эритроцитурией – ≥ 3 в поле зрения, лейкоцитурией – ≥ 6 в поле зрения. За норму была принята мочевины до 8,3 ммоль/л; креатинину у женщин до 100 мкмоль/л, у мужчин – до 115 мкмоль/л. На втором этапе проводили опрос. Анамнестический опросник содержал вопросы, сформулированные таким образом, чтобы максимально исключить возможность неправильной интерпретации. Он включал: паспортную часть, анам-

нестические данные об употреблении А и НСПВП (вид лекарственного препарата, доза, кратность и продолжительность приема).

Математическую обработку данных проводили на ПК в программе Microsoft Excel и Statistica 6.0. При анализе полученных результатов определяли средние величины, ошибку репрезентативности, корреляционную зависимость. Достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе были выявлены изменения ОАМ: протеинурия (П) в 2,8% случаев; гематурия (Г) – в 3,7% случаев; лейкоцитурия (Л) – в 9,7%; одновременное появление протеинурии и гематурии (П + Г) – в 2,1%; одновременное появление гематурии и лейкоцитурии (Г + Л) – в 2,2%; одновременное появление лейкоцитурии и протеинурии (Л + П) – в 2,1%; одновременное появление протеинурии, гематурии и лейкоцитурии (П + Г + Л) – в 1,8% (рис. 1).

Таким образом, патология ОАМ (П, Г, Л) определена у 24,3% ($n = 351$), т. е. у каждого четвертого больного. Из них мужчин было 46,5%, женщин – 53,5%. У 4,01% из всей группы обследованных выявлено сочетание протеинурии и гематурии, требующее особого внимания. Постоянная протеинурия поддерживает и способствует прогрессированию изменений в канальцевых клетках и интерстиции [1].

Уровень мочевины выше нормы был отмечен в 7,8% случаев, креатинина – в 2,3%, повышение мочевины и креатинина – 2,7%. Таким образом, снижение почечной функции (ПФ) определено в 12,8% случаев (из них женщин – 50,8%, мужчин – 49,2%). К сожалению, не представилось возможным оценить скорость клубочковой фильтрации в связи с тем, что данный параметр регистрировался в редких случаях.

В исследовательской группе А принимали 346 человек (23,9%); НСПВП – 156 (10,7%); совместный прием А и НСПВП (А + НПВС) – 147 (10,2%). Таким образом, 649 человек (44,9%) принимали ЛП в анамнезе, 797

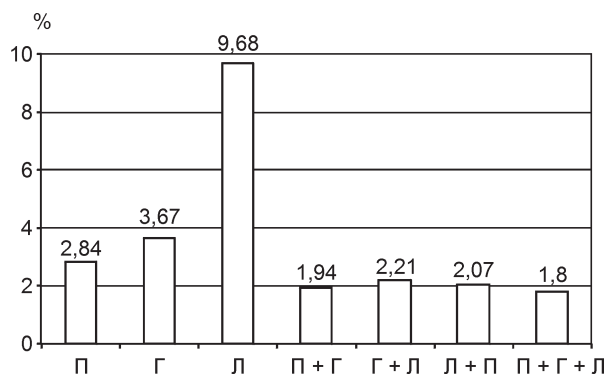


Рис. 1. Патологические изменения мочевого осадка у больных соматического стационара: П – протеинурия; Г – гематурия; Л – лейкоцитурия; П + Г – одновременное появление протеинурии и гематурии; Г + Л – одновременное появление гематурии и лейкоцитурии; Л + П – одновременное появление лейкоцитурии и протеинурии; П + Г + Л – одновременное появление протеинурии, гематурии и лейкоцитурии

(55,1%) – не употребляли. Среди лиц, принимавших А, снижение ПФ было отмечено в 17,3% наблюдений, изменения в ОАМ – в 28,3%. Среди лиц, принимавших НСПВП, снижение ПФ было выявлено у 16,7% больных, патология ОАМ – у 39,7%. Среди лиц, употреблявших А и НСПВП, снижение ПФ наблюдалось у 27,2% обследованных, изменения в ОАМ – у 42,9%. У лиц, не принимавших перечисленный спектр ЛП, изменения в ОАМ (16,1%) и снижение ПФ (7,4%) регистрировались реже, чем в группах больных, принимавших А и/или НСПВП. Патология по составным показателям при приеме А, НСПВП, А + НСПВП и у лиц, не принимающих ЛП, приведена в табл. 1.

В группе лиц, принимавших А или НСПВП, достоверно чаще регистрировались патологические изменения мочевого осадка в виде П, Г, Л, а также сочетания П и Г (табл. 1). Не явилась исключением группа пациентов, принимающих А и НСПВП. Таким образом, П в 60,3% случаев, а Г – в 64,3% ассоциировалась с приемом А и/или НСПВП. Обращает на себя внимание высокая

Таблица 1

Патология ОАМ (по составным показателям) и ПФ у лиц, принимающих и не принимающих лекарственные препараты

Патология по составным показателям (%)	Принимаемые ЛП									К
	А	НСПВП	А + НСПВП	Анальгин	Фенацетин	Диклофенак	Анальгин более 3 лет	Фенацетин более 3 лет	Диклофенак более 3 лет	
П	3,76*	5,8*	5,4*	3,06	4,17	10,53	2,70	5,66	9,38	1,38
Г	4,72*	6,4*	7,5*	2,04	4,17	10,53	2,70	5,66	9,38	2,01
Л	12,4*	15,4*	13,6*	20,41***	15,28*	13,16	21,62***	20,75*	9,38	6,65
П + Г	1,45	3,8	3,4	0	0	5,26	0	0	6,25	1,63
Г + Л	2,31*	3,8	6,1	2,04	0	2,63	2,70	0	3,13	1,13
П + Л	2,89	1,9	2,0	6,12	0	2,63	6,76	0	3,13	1,76
П + Г + Л	0,87	2,6	4,8	1,02	0	3,63	0	0	3,13	1,51
П, Г	15,9*	24,4***	29,3***	14,3	8,3	34,2**	14,9	11,3	34,4*	9,4
П, Г, Л	28,3***	39,7***	42,9***	34,7***	23,6	47,4***	36,5***	22,1*	43,8**	16,1
↓ ПФ	17,3***	16,7*	27,2***	18,4*	29,2***	36,8***	18,9*	33,9**	43,8***	7,4
Всего (n)	346	156	147	98	72	38	74	53	32	797

Примечание. Здесь и далее в табл.: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$. К – контрольная группа лиц, не принимавших ЛП, П – протеинурия, Л – лейкоцитурия, Г – гематурия, П + Г – сочетание П и Г, Г + Л – сочетание Г и Л, П + Г + Л – сочетание П, Г и Л, П, Г – случаи П и Г, П, Г, Л – случаи П, Г и Л, ↓ ПФ – снижение почечной функции.

распространенность Л, что, вероятно, обусловлено развитием абактериальной лейкоцитурии как проявления интерстициального поражения почек (эозинофиурии, лимфоцитурии). Однако специальных исследований по данному поводу нами не проводилось. Снижение ПФ также чаще наблюдается в группе лиц, принимавших А (17,3%, $p < 0,001$), или НСПВП (16,7%, $p < 0,05$), или их комбинацию (27,2%, $p < 0,001$), по сравнению с контрольной группой лиц, не принимавших этих ЛП (7,4%).

У 658 обследованных всей группы был проведен опрос с регистрацией доз принятых лекарственных препаратов. Один вид А употребили 185 человек (из них анальгин – 98, фенацетин – 72); совместно анальгин с фенацетином – 15; один вид НСПВП – 64 человека (из них диклофенак – 38 человек). Более трех лет употребляли анальгин 74 человека, фенацетин – 53, диклофенак – 32. В том случае, когда применялся анальгин, чаще встречалась Л, а также в целом П, Г и Л. При терапии фенацетином чаще наблюдалась Л, при терапии диклофенаком – П и Г, а также в целом П, Г и Л. Во всех случаях терапии этими ЛП чаще, чем в контрольной группе, наблюдалось снижение ПФ (табл. 1). В том случае, когда имел место длительный прием анальгина, фенацетина или диклофенака (более 3 лет), распространенность патологических изменений мочевого осадка и снижения ПФ только нарастала.

При детальном анализе зависимости распространенности патологии мочевого осадка и снижения ПФ от доз А и НСПВП было установлено, что увеличение дозы сопровождается ростом риска развития почечной дисфункции и патологии мочевого осадка (табл. 2). Эта зависимость была установлена в отношении анальгина, фенацетина и диклофенака. В том случае, когда ЛП применялись более 3 лет, аналогичная зависимость сохранялась. Были получены уравнения линейной регрессии, позволяющие рассчитать риск развития патологических изменений (Р), который колеблется от 0 до 1:

– риск развития патологии мочевого осадка (П, Г, Л) в зависимости от дозы ЛП:

$$P = 0,25 + 0,000069 \cdot \text{Доза анальгина (г)},$$

$$P = 0,25 + 0,00078 \cdot \text{Доза диклофенака (г)};$$

– риск развития нарушения ПФ в зависимости от дозы ЛП:

$$P = 0,18 + 0,00074 \cdot \text{Доза диклофенака (г)},$$

$$P = 0,06 + 0,00003 \cdot \text{Доза анальгина (г)},$$

$$P = 0,014 + 0,001 \cdot \text{Доза диклофенака (г)}.$$

Графические примеры зависимости риска развития патологии мочевого осадка и снижения ПФ от дозы диклофенака представлены на рис. 2. Среди лиц, при-

Таблица 2

Патология ОАМ и снижение ПФ в зависимости от доз употребленных ЛП

Суточная доза ЛП		<0,5 кг	0,5–5,0 кг	>5 кг	Всего
Анальгетики (n)		146	34	5	185
НСПВП (n)		57	7	0	64
Анальгин	Кол-во употребивших (n)	74	21	3	98
	П, Г, А (%)	27	52*	100***	34,7
	К1	27			
	Снижение ПФ (%)	12,2	38*	33,3	18,4
	К2	12,2			
Фенацетин	Кол-во употребивших (n)	58	12	2	72
	П, Г, А (%)	17,2	50*	50	23,6
	К1	17,2			
	Снижение ПФ (%)	24,1	58*	–	29,2
	К2	24,1			
Диклофенак	Кол-во употребивших (n)	32	6	0	38
	П, Г, А (%)	40,6	83*	–	47,4
	К1	40,6			
	Снижение ПФ (%)	28,1	83**	–	36,8
	К2	28,1			
Анальгин (>3 лет)	Кол-во употребивших (n)	50	21	3	74
	П, Г, А (%)	26	52,4	100***	36,5
	К1	26			
	Снижение ПФ (%)	10	38,1*	33,3	18,9
	К2	10			
Фенацетин (>3 лет)	Кол-во употребивших (n)	40	11	2	53
	П, Г, А (%)	25	55	50	32,1
	К1	25			
	Снижение ПФ (%)	30	55	0	34
	К2	30			
Диклофенак (>3 лет)	Кол-во употребивших (n)	26	6	0	32
	П, Г, А (%)	34,6	83*	–	43,8
	К1	34,6			
	Снижение ПФ (%)	34,6	83*	–	43,8
	К2	34,6			

Примечание. К1 – П, Г, Л при употреблении ЛП до 0,5 кг, К2 – снижение ПФ при употреблении ЛП до 0,5 кг.

нимающих анальгин и фенацетин одновременно ($n = 15$), у 40% наблюдалась патология мочевого осадка, у 13% – снижение ПФ, что достоверно выше, чем в группе не принимавших ЛП ($p < 0,001$) и принимающих их по одному ($p < 0,01$). Происходило нарастание риска развития Л при сочетанном применении диклофенака и фенацетина, а также риска П при сочетании приема анальгина и фенацетина.

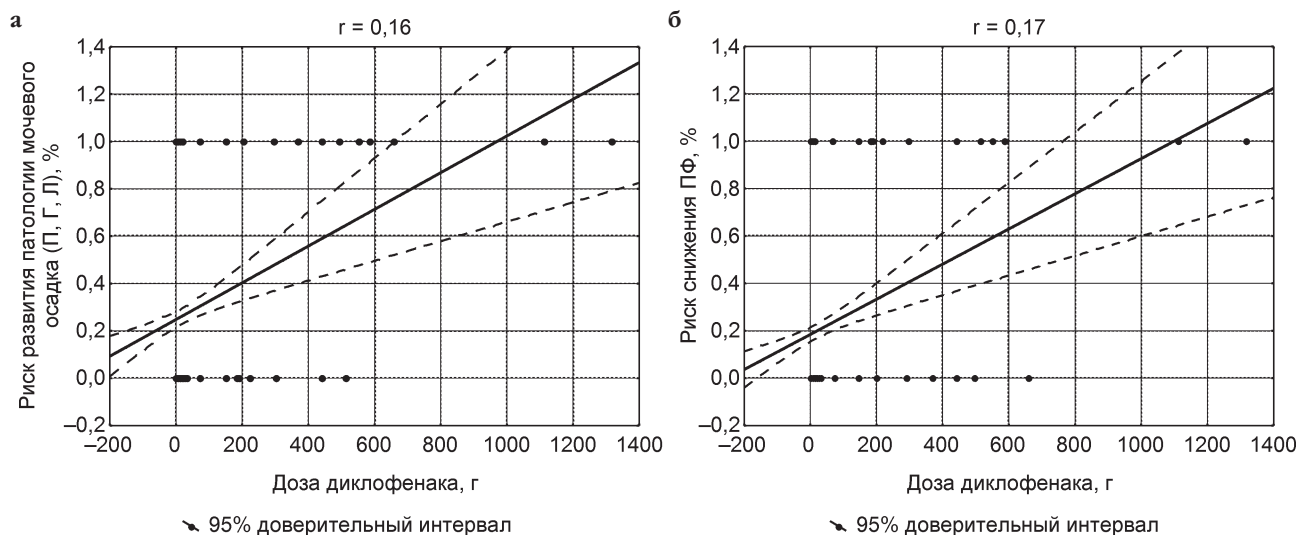


Рис. 2. Риск развития патологии мочевого осадка (а) и снижения ПФ (б) в зависимости от суммарной дозы употребленного диклофенака

частности фенацетина, анальгина, диклофенака, и диагностических процедур.

Выводы

1. При обследовании 1446 пациентов г. Ростова-на-Дону многопрофильной больницы патологические изменения мочевого осадка определены в 24% случаев (у каждого четвертого соматического больного), снижение ПФ – у 13%.
2. Прием А, НСПВП, А + НСПВП сопровождается высоким риском развития патологических изменений мочевого осадка и снижения ПФ.
3. С увеличением дозы анальгина, фенацетина или диклофенака, а также при их сочетанном приеме возрастает риск развития лекарственного интерстициального нефрита.
4. Разработаны инструменты прогнозирования риска развития патологии мочевого осадка и снижения ПФ, как проявлений лекарственного интерстициального нефрита, при приеме А и НСПВП.

Таким образом, использование опроса в комплексе с ОАМ и биохимическими маркерами показало высокий процент почечной патологии и отсутствие должной диагностической тактики при имеющихся изменениях со стороны патологии почек. Необходима коррекция использования лекарственных препаратов, отказ или ограничение назначения нефротоксических ЛП, в

Литература

1. Картамышева Н.Н., Чумакова О.В., Кучеренко А.Г. Факторы прогрессирования хронического пиелонефрита и хронического интерстициального нефрита. Педиатрия 2004; 5: 50–54.
2. Нефрология: Руководство для врачей. Под ред. И.Е. Тареевой. 2-е изд. М.: Медицина, 2000: 688.
3. Фисенко В. Новые нестероидные противовоспалительные средства – избирательные ингибиторы циклооксигеназы-2. Врач 2001; 5: 39–40.
4. Шварц Г. Переносимость современных нестероидных противовоспалительных препаратов. Врач 2004; 7: 49–51.
5. Шухов В.С. О нестероидных противовоспалительных средствах. Лечащий врач 2001; 2: 48–51.
6. Brunner F.P., Selwood N.H. End stage renal failure due to analgesic nephropathy, its changing pattern and cardiovascular mortality. Nephrol Dial Transplant 1994; 9: 1371–1376.