

**ФАКТОРЫ-ПРЕДИКТОРЫ УХУДШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК
ПРИ КУПИРОВАНИИ ОСТРОГО ПОДАГРИЧЕСКОГО АРТРИТА НЕСТЕРОИДНЫМИ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ СРЕДСТВАМИ**

Э.А. Михневич

Белорусский государственный медицинский университет

Введение. Интерес к подагре возрос последние годы в связи с повсеместным ростом заболеваемости ею [6,9]. Кристаллы уратов откладываются не только в суставах и околосуставных тканях, но и

во внутренних органах. Поражение почек является наиболее частым висцеральным проявлением подагры и обусловлено гиперурикемией (ГУЕ) [1, 5]. Проведенные исследования показывают, что уровень креатинина крови коррелирует с таковым мочевой кислоты (МК) независимо от других параметров [11].

С другой стороны, накопилось немало свидетельств, что ГУЕ не играет ведущей роли в прогрессировании поражения почек при подагре [2, 12]. На функцию почек при подагре, кроме ГУЕ оказывают влияние и другие факторы: преклонный возраст, коморбидность (артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеросклероз, ожирение), медикаменты (нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), диуретики). Поэтому при лечении таких пациентов назначение медикаментов должно быть наиболее безопасным, в первую очередь в отношении почек. Для купирования острого подагрического артрита (ОПА) применяют НПВС, колхицин и глюкокортикостероиды. Наиболее часто для купирования острых атак ПА применяются НПВС. При отсутствии других коморбидностей они выступают в качестве препаратов выбора. В то же время побочное действие НПВС является одним из немаловажных механизмов нарушения функции почек у пациентов с подагрой [14].

Наилучшим индикатором функционального состояния почек считается клиренс креатинина (КлКр) [4].

Врачи первичного звена часто назначают высокие дозы НПВС для лечения ОПА, сохраняя их даже в случаях пролонгированного лечения. В связи с этим целью настоящего исследования стало изучение проводимого врачами общей практики назначения НПВС при ОПА на амбулаторном этапе лечения и их влияние на функциональное состояние почек, определяемое по изменению КлКр за определённый промежуток времени.

Материалы и методы исследований. В исследование было включено 100 пациентов, страдающих подагрой и госпитализированных за период с 2009 по 2011 годы в отделение ревматологии 2-ой городской клиники г. Минска. 83% пациентов составили мужчины. Средний возраст пациентов составил $58 \pm 10,6$ лет. Критериями включения были установленный диагноз ОПА согласно классификационным критериям АКР 1977 [15], применение только НПВС для купирования ОПА. Пациенты с впервые установленным диагнозом ОПА в исследование не входили. Обследование пациентов на поликлиническом этапе составляло: общий анализ крови, общий анализ мочи, МК, глюкоза, креатинин и клиренс креатинина (КлКр), рассчитанный по формуле Cockcroft-Gault. Средний срок применения НПВС на амбулаторном этапе составил 17 дней. При поступлении в стационар всем пациентам повторно выполнялись общеклинические методы исследования, в сыворотке крови определяли дополнительно концентрацию в крови общего белка и альбумина, электролитов, липидограмму, АСТ, АЛТ, а также определяли протеинурию и микроальбуминурию (МАУ). Инструментальные исследования включали рентгенографию поражённых суставов, ультрасонографию почек, исследование синовиальной жидкости. При изучении изменений КлКр между началом амбулаторного лечения НПВС и первым днём госпитализации выделено 2 группы пациентов: 1 группа - 46 пациентов, у которых увеличился КлКр (КлКр+) и 2 группа — 54 пациентов со снижением КлКр (КлКр-). Эти группы пациентов сравнивались с целью выявления факторов, способствующих снижению функционального состояния почек, по следующим параметрам: анамнестические данные, вредные привычки, признаки подагры, коморбидность, применяемые медикаменты, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с использованием прикладных пакетов программы STATISTICA (версия 10,0). Для сравнения показателей в двух независимых группах использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Оценка различия между независимыми выборками по частоте исследуемого признака на основе точного критерия Фишера и теста χ^2 . Для выявления зависимостей использовался корреляционный анализ Спирмена и Краскелла-Уоллиса. Статистическую значимость различий констатировали при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 0,05% ($p < 0,05$). Относительный риск высчитывался с учётом ДИ 95%.

Результаты и их обсуждение. После применения НПВС общее количество пациентов с КлКр < 60 мл/мин. увеличилось незначительно с 18% пациентов до 21% ($p > 0,05$). При изучении данных по лечению пациентов на амбулаторном этапе было выявлено, что 97% пациентов получали максимальные дозы НПВС для купирования ОПА. При этом из них 47% пациентов продолжали принимать высокие дозы НПВС весь период амбулаторного лечения. 36% пациентам была назначена комбинированная терапия из 2-х и более (у 2-х пациентов из 3-х) препаратов группы НПВС.

Сравнительный анализ между 2 группами позволил выделить параметры, статистически значимо отличающиеся между группами. Количество пациентов, принимавших максимальные дозы НПВС весь

период амбулаторного лечения, было значительно выше в группе КлКр- ($\chi^2=5,10$, $p=0,024$), а также в этой же группе больше человек принимали комбинацию из 2-х и более НПВС ($\chi^2=5,40$, $p=0,02$). В группе КлКр- в сравнении с группой КлКр+ мы обнаружили наибольшее число пациентов с ХСН ФК II-III ($p=0,019$). Мы нашли, что в группе КлКр- преобладали инфекции, всего - 20,4% (1- пневмония, 2- бронхита, 3- пиелонефрита, 5- нагноившиеся тофусы), которые требовали назначения антибактериальной терапии ($p=0,005$).

Результаты корреляционного анализа выявили наличие слабой отрицательной статистически значимой связи между дельта КлКр (разница между показателями КлКр до и после лечения) и назначением высоких доз НПВС ($H=-0,38$, $p<0,01$), а также назначением комбинаций НПВС ($H=-0,49$, $p<0,001$).

Данные, полученные при оценке шансов, указывают на увеличение риска ухудшения функционального состояния почек при назначении НПВС пациентам с ОПА при назначении высоких доз НПВС и комбинаций 2 и более НПВС на весь период лечения, сопутствующей ХСН 2-3 ФК и инфекций, требующих назначения антибиотиков (табл. 1).

Таблица 1

Факторы, ассоциированные с ухудшением функции почек при назначении НПВС для лечения остроподагрического артрита

Параметры	ОШ	ДИ 95%	Достоверность различий
Высокие дозы НПВС	1,65	1,75 – 3,66	$p=0,024$
Инфекции, антибиотикотерапия	11,51	8,76 – 15,13	$p=0,005$
ХСН (ФК II - ФК III)	12,86	9,83 – 16,81	$p=0,019$
Комбинация 2-х и более НПВС	2,74	1,94 – 3,87	$p=0,02$

Проведенное проспективное исследование у пациентов с острым ПА позволило выявить некоторые проблемы применения НПВС при купировании острых атак подагры, а также определить факторы риска ухудшения функционального состояния почек при назначении НПВС.

В подавляющем большинстве случаев на начальном этапе купирования ОПА назначались высокие дозы НПВС, что соответствует рекомендациям. Действительно, высокие дозы для купирования острых атак подагры могут назначаться в течение нескольких первых дней, 2-3-х, с последующим снижением до средних суточных доз. В то же время мы отметили сохранение высоких доз НПВС в течение всего периода поликлинического этапа лечения, который в некоторых случаях превышал 20 дней. Длительный приём высоких доз НПВС нецелесообразен, во-первых, из-за высокого риска развития осложнений и, во-вторых, высокие дозы не доказали своего превосходства над средними дозами в плане эффективности [8].

Недостатком назначаемого лечения НПВС следует считать назначение одновременно 2-х или даже 3-х различных НПВС почти у половины пациентов. Известно, что назначение 2-х, а тем более 3-х НПВС одновременно значительно увеличивает риск развития нежелательных реакций [10].

Исследования показывают, что частота развития НПВС-нефропатии возрастает в 10 раз среди лиц старше 65 лет, при лечении диуретиками, при уже имеющейся патологии почек, при ХСН, циррозе печени и сахарном диабете [13]. Возможно, небольшое число факторов риска НПВС-нефропатии в нашей работе обусловлено относительно небольшим количеством пациентов, включённых в исследование.

Эксперты рекомендуют при наличии факторов риска ухудшения функции почек в большинстве случаев избегать назначения НПВС или использовать их в низких дозах [3,7]. Таким пациентам показано до назначения противовоспалительного лечения определять не только уровень суточного креатинина, а обязательно КлКр как показатель наиболее чувствительный показатель функции почек, для выбора наиболее адекватной терапии, а если выбор сделан в пользу НПВС, то во время лечения проводить мониторинг КлКр.

Выводы:

1. Факторами-предикторами ухудшения функционального состояния почек при назначении НПВС пациентам с ОПА явились: назначение высоких доз НПВС и комбинаций 2 и более НПВС на

весь период лечения, сопутствующие ХСН и инфекции, требующие назначения антибиотиков.

2. С учётом выявленных факторов-предикторов ухудшения функционального состояния почек при лечении ОПА с помощью НПВС, следует избегать назначения высоких доз НПВС на срок более 2-3 дней и комбинаций 2-х и более НПВС.

3. Особую осторожность необходимо проявлять при назначении НПВС пациентам с ОПА и наличием сопутствующих ХСН ФК II–ФК III и инфекций различных локализаций, требующих назначения антибактериального лечения. В этих случаях целесообразно воздержаться от назначения НПВС либо назначить в низких дозах, либо переключиться на другой более безопасный терапевтический подход.

4. Целесообразно перед назначением НПВС при купировании ОПА, особенно в высоких дозах, проводить мониторинг функции почек определением КлКр в начале лечения и в ходе лечения, в особенности при затяжных формах.

FACTORS-PREDICTORS OF DECREASING RENAL FUNCTION DURING THE TREATMENT OF GOUTY ARTHRITIS WITH NSAIDS

E. Mikhnevich

Objectives: to determine changes in clearance creatinine (ClCr) after treatment and also the factors decreasing renal function. 100 patients enrolled with acute gouty arthritis. Patients were given a short half-life NSAID. An average duration of treatment in primary care was 17 days. After NSAIDs treatment, 46% of patients had increased ClCr and 54% of patients had decreased ClCr. The number of patients taking high doses of NSAIDs (OR-1,65; 95%CI, 1,73 to 3,66; p=0,024) and the combination of 2 NSAIDs or more (OR-2,74; 95%CI, 1,94 to 3,87; p=0,02) during the treatment period was higher in the group with negative changes in ClCr. We found that cases of infection making 20,4% (OR-11,51, 95%CI, 8,76-15,13; p=0,005) and symptoms of chronic heart failure (OR-4,88; 95%CI 9,83 to 16,81; p=0,019) probably due to NSAIDs were more frequent in group with reduced ClCr. The results of the study suggest that renal function during acute gout attack can improve or worsen. High doses of NSAIDs and the combination of 2 or more NSAIDs can produce a negative effect on renal function during the treatment period because of concomitant infections and chronic heart failure.

Литература.

1. Мухин Н., Балкаров И., Лебедева М. и др. Подагрическая почка. Фарматека. 2007;16:52-53.
2. Кудяева Ф., Барскова В., Гордеев А. Современные представления о факторах, обуславливающих поражение почек при подагре. Тер. архив. 2005;5 :90-95.
3. Чельцов В. НПВС-нефропатии. Клиническая нефрология. 2011; 5:17-23.
4. Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, et al. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. Am. J. Kidney Dis. 2010;56:264–73.
5. Borges R, Hirota A, Quinto B, et al. Uric acid as a marker for renal dysfunction in hypertensive women on diuretic and nondiuretic therapy. J. Clin. Hypertens. 2009;11:253–9.
6. Brook R., Forsythe A., Smeeding J. and all. Chronic gout: epidemiology, disease progression, treatment and disease burden. Curr. Med. Res. Opin. 2010; 26:2813-21.
7. El-Zawawy H., Mandell B. Managing gout: how is it different in patients with chronic kidney disease? Clev.Clin. J.Med.2010;77:919-928.
8. Graham M. Acute renal failure to high-dose celecoxib. Ann. Intern. Med.2001;135:69-70.
9. Khanna D., Khanna P., Fitzgerald J. and all. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 2: Therapy and Antiinflammatory Prophylaxis of Acute Gouty Arthritis. Arthritis Care and Res. 2012;10:1447-6.
10. Lewis S., Langman M., Laporte J. et al. Dose–response relationship between individual nonaspirine antiinflammatory drug (NANSAIDS) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta–analysis based on individual patient data. Br. J. Clin. Pharmacol., 2002, 54, 320–326
11. Lin CS, Hung YJ, Chen GY, et al. A multicenter study of the association of serum uric acid, serum creatinine and diuretic use in hypertensive patients. Int. J. Cardiol. 2009;148:325–30.
12. Salazar M, Carbajal H, Marillet A, et al. Glomerular filtration rate, cardiovascular risk factors and insulin resistance. Medicina (B Aires). 2009;69:541–6.
13. Schlondorff D. Renal complications of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). Nephrol. Dial. Transplant. 1996;11:1907-1911.
14. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. Am.J.Med.1999;106:135-145
15. Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T. et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of gout. Arthritis Rheum. 1977; 20:895–900.