

## НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ И ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Асгар Растегаар

Медицинский факультет Йельского университета, США

Ненаркотические анальгетики относятся к классу лекарственных средств, наиболее широко применяемых в мире. Данные препараты были разработаны в основном во второй половине XIX столетия и стали очень популярны для купирования боли как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированных лекарственных средств. Эта группа включает в себя салицилаты (аспирин — АСК), пиразолон (антипирин), анилиды (фенацетин и ацетаминофен — ААФ). Несмотря на бурный прогресс медицинской науки в течение прошлого века, они и в настоящее время остаются основой современной терапии.

Хотя анальгетики оказывают множественные эффекты на функцию почек, включая острое обратимое снижение скорости клубочковой фильтрации, вследствие ингибирования простагландинов, ведущей проблемой является развитие хронической почечной недостаточности (ХПН). В данной статье рассмотрены вопросы длительного влияния анальгетиков на функцию почек, их краткосрочное воздействие на функционирование почек здесь не рассматривается.

Spuhler и Zollinger в первой половине 50-х годов XX века сообщили о том, что некоторые больные в Швейцарии с хроническим тубулоинтерстициальным нефритом постоянно применяли большое количество анальгетиков [1, 2]. Ими впервые было показано, что хронический пиелонефрит, считавшийся в то время инфекционно обусловленным заболеванием, может быть и неинфекционной этиологии. Хотя вначале довольно скептически относились к возможности ассоциации между употреблением анальгетиков и развитием почечной недостаточности, в настоящее время эта концепция доказана как эпидемиологическими, так и экспериментальными исследованиями [3]. Основные эпидемиологические данные в поддержку такой связи приведены ниже.

**1. Географические данные.** Историческая распространенность тубулоинтерстициального нефрита, обусловленного анальгетиками (ТИНОА), в различных географических областях весьма существенно различается: от 0% в Куинслиффе (Австралия), 10—35% в Швейцарии, 33—41% в Скандинавии и Уэльсе до 49% в Брисбене (Австралия) [4]. Распространенность ТИНОА при конечной стадии заболевания почек (КСЗП) колеблется от 1,7% в Филадельфии [5], 10% в Северной Каролине [6] до 18% в Бельгии [7, 8] и 30% в Куинсленде (Австралия) [9]. В анализе исследований, опубликованных в 1960—1980 гг. [10], отмечено, что существует большой разброс данных не только в различных странах, но и в различных регионах одной и той же страны, а также среди мужчин и женщин в одном и том же реги-

оне [10]. К сожалению, в англоязычных журналах нет сведений об этом заболевании в России.

Папиллярный некроз (ПН) является хорошо известным компонентом как клинического, так и экспериментального ТИНОА. Эпидемиологические данные подтверждают данную связь и показывают тесную корреляцию между частотой заболеваемости папиллярным некрозом и ТИНОА. Согласно результатам аутопсий, частота заболеваемости папиллярным некрозом крайне мала в США (0,2%) и очень высока в Австралии, в частности в Сиднее и Брисбене (21%). Снижение заболеваемости ТИНОА в Австралии и Европе, где в большинстве стран (но не во всех) было запрещено применение фенацетина, подтверждает тесную связь между данными препаратами и развитием почечной недостаточности [3]. В сообщении, посвященном изучению тенденции развития анальгетической нефропатии во Фландрии и Новом Южном Уэльсе, где запрещено использование анальгетиков, содержащих фенацетин, были приведены данные о снижении частоты заболеваемости анальгетической нефропатией в возрастной группе от 45 до 55 лет [11].

**2. Проспективные исследования.** В Швейцарии и Бельгии проведены два контролируемых проспективных исследования. Под наблюдением Dubach et al. [12] находились 623 работницы фабрики, регулярно принимавшие фенацетин, и контрольная группа, представленная 621 женщиной. После исключения всех обследованных с аномалиями почек, оставшихся наблюдали в течение 11 лет: оценивали индексы функции почек, состояние канальцев и смертность. Значительных различий в частоте развития гематурии, протеинурии или бактериурии не обнаружено. Однако было выявлено существенное различие в частоте снижения удельного веса мочи и повышения уровня креатинина в сыворотке крови у применявших фенацетин и в контрольной группе (23,2% против 6,7% и 6,7% против 0,9% соответственно;  $P < 0,001$ ). Относительный риск (ОР) общей смертности составил 2,7, смертности, обусловленной почечной и урогенитальной патологией, — 4,3, сердечно-сосудистыми причинами — 4,5, во всех случаях ОР был значительным. Однако ОР смертности от раковых заболеваний (2,0) существенным не был [12]. Elsevier и De Вгое [13] сравнили 200 человек, злоупотреблявших фенацетином, и 200 человек контрольной группы в течение 7 лет, и пришли к тем же выводам: ОР почечной недостаточности составил 6,1, смертности — 1,8. Данное исследование было подвергнуто критике, так как злоупотреблявшие фенацетином имели гораздо больше сопутствующих заболеваний, чем контрольная группа, что значительно затрудняло их сравнение [14].

**3. Исследования “случай-контроль”.** В этих исследованиях пациента с изучаемым заболеванием (например, с КСЗП) сравнивали с контролем. Данная методология позволяет выявлять возможные ассоциации между специфическим событием (например, воздействием анальгетиков) и изучаемым исходом (например, КСЗП). В течение последних трех десятилетий опубликованы результаты шести хорошо спланированных исследований “случай-контроль”, которые приведены в табл. 1 [5, 15 — 20].

McCredie [15] в исследовании “случай-контроль” изучал 91 больного с определенным и 38 больных с возможным папиллярным некрозом и соответствующее количество контрольных случаев: соотношение риска (СР) развития папиллярного некроза после значительного употребления анальгетиков составило 17. СР для анальгетиков, не содержащих фенацетин, подсчитать не удалось из-за малого числа наблюдений. Mungay et al. [5] обследовали 527 пациентов в центре диализа в графстве Делавар и 1047 контрольных случаев: никакой связи между употреблением анальгетиков и развитием КСЗП или тубулоинтерстициального нефрита установлено не было. Напротив, аналогичное исследование, проведенное в Берлине, выявило значительную взаимосвязь между постоянным приемом анальгетиков и развитием КСЗП, с СР 2,44 (1,77—3,39) при регулярном употреблении любых анальгетиков и 2,56 при сочетании анальгетиков, содержащих фенацетин или феназон [17]. В исследовании, проведенном Sandler из Северной Каролины, где анальгетики применяли гораздо чаще, чем в графстве Делавар, СР составило 1,71 при ежедневном приеме любых анальгетиков и 6,06 — при использовании анальгетиков, содержащих фенацетин [16].

Регулярный прием анальгетиков встречался значительно чаще в Австралии, Берлине и Северной Каролине, чем в Филадельфии. Среднее количество анальгетиков, принятых больными с папиллярным некрозом в Австралии, составило 25,3 кг, в то время как среди всех больных с КСЗП в Германии — в среднем 3,6 кг. В исследовании Mungay [5] только 1,7% лиц в группе “случай” и 1,9% из группы “контроль” употребили более 3 кг анальгетиков. Интересно, что в двух контрольных группах в австралийском исследовании объем анальгетиков, использованных в течение всей жизни составлял в среднем 13,7 и 7,2 кг, в то время как в немецком исследовании этот показатель был равен 0,756 кг. Различия в заболеваемости, наблюдаемые в этих четырех географических регионах, отражают частоту регулярного употребления анальгетиков (особенно комбинированных) среди данных популяций. У пациентов, принимающих анальгетики в очень больших количествах, развиваются классические признаки ТИНОА с клинически диагностируемым папиллярным некрозом и почечной недостаточностью. Возможно, в регионах с небольшим или умеренным употреблением анальгетиков повреждение почек является субклиническим и проявляется в виде прогрессирующей почечной недостаточности. Патологическое повреждение почек у пациен-

та в данной группе не определяется, предполагается, что оно представлено неспецифическим интерстициальным нефритом. Кроме того, употребление анальгетиков в значительных количествах в австралийском и берлинском исследованиях указывает на то, что некоторые лица могут быть резистентными к эффекту анальгетиков либо возможно вовлечение иных факторов.

Исследования, проведенные Sandler [16], Perenger [20], Moglan [18], хотя и подчеркивают связь с приемом комбинированных препаратов, содержащих фенацетин, поднимают вопрос о роли других анальгетиков, в состав которых входят ацетаминофен, НПВП и аспирин. Perenger указал, что в США ацетаминофен может быть причиной КСЗП в 8—10% случаев. Соотношение шансов (СШ) возрастает с 1,4 у пациентов, которые принимают одну таблетку в день (разница недостоверна), до 2,1 (1,1—3,7) у тех, кто использует более одной таблетки в день. Perenger также обнаружил, что СШ в подгруппе со значительным употреблением НПВП составляет 8,8.

Все приведенные исследования, хотя и весьма полезны, существенно уязвимы. Ни одно из них не установило причинно-следственные связи между применением анальгетиков и развитием почечной недостаточности. Чтобы доказать наличие таких связей, необходимо было показать, что употребление анальгетиков происходило до развития почечной недостаточности. Кроме того, нужно знать тип и количество применяемого анальгетика. Все пациенты, включенные в эти исследования, по определению страдали почечной недостаточностью. Однако ни в одном исследовании не было попыток документировать наличие воздействия анальгетиков до начала почечной недостаточности, к тому же везде полагались на память пациентов. Такой подход не исключает возможность ошибки. Совсем недавно международная группа провела оценку всех доступных данных для выявления роли анальгетиков, не содержащих фенацетин, в развитии почечной недостаточности. Эта группа пришла к выводу, что в настоящее время не существует достаточных доказательств связи этих лекарств с развитием почечной недостаточности [21]. Данная рекомендация также подтверждается недавним сообщением о результатах сравнения анальгетической нефропатии, связанной с возрастом, во Фландрии и Новом Южном Уэльсе [11]. Несмотря на продолжающуюся продажу во Фландрии комбинированных анальгетиков, не содержащих фенацетин, уменьшение частоты ТИНОА в обеих областях было одинаковым.

Патогенез ТИНОА до конца не изучен, и не существует единого механизма объяснения всех находок. В качестве возможных механизмов были предложены ингибирование простагландинов, иммунологические факторы и прямое нефротоксическое действие. Однако имеющиеся свидетельства указывают на механизм, при котором комбинация анальгетиков может оказывать токсическое воздействие путем накопления метаболитов фенацетина и аспирина, парацетамола и ацетилсалициловой кислоты, концентрирующихся затем в интерстиции медуллярного слоя [22—24].

Здесь они могут подвергаться окислению эндопероксидазой синтетазой простагландинов с образованием еще более токсичных реактивных метаболитов, способных повреждать либо все, либо отдельные клеточные компоненты эндотелия, канальцев, интерстиция. В эксперименте на животных повреждение почек начинается со склероза капилляров в слизистой оболочке верхних отделов мочевыделительного тракта, приводящего к повреждению сосочков [25, 26]. Развивающийся в результате этого некроз сосочков постепенно инициирует процесс интерстициального нефрита, который вначале является очаговым, а затем приобретает прогрессирующий диффузный характер. Вслед за повреждением сосочков следует изменение коркового слоя почки. Пока неясно, вызывают ли какие-либо аналогичные патологические изменения (если вызывают вообще) анальгетики, не содержащие фенацетин.

Наиболее ранним патологическим изменением, описанным при анальгетической нефропатии, является склероз капилляров слизистой оболочки мочевыделительной системы. Подобные патологические изменения в виде склероза перитубулярных капилляров вначале появляются в области внутреннего медуллярного слоя, возможно его воспроизведение в эксперименте на животных. Постепенно указанные изменения приводят к некрозу сосочков с последующим интерстициальным фиброзом. В корковом веществе наблюдается обычно умеренное рубцевание интерстиция с относительно небольшим количеством воспалительных клеток, представленных лимфоцитами небольших размеров. Также отмечается выраженная атрофия трубочек. Возможно вторичное развитие гломерулосклероза, но чаще клубочки остаются интактными, а вследствие атрофии трубочек отмечается относительное их сгущение. При биопсии почек редко удается получить достаточно большой для исследования образец внутреннего медуллярного вещества, поэтому часто трудно отнести наблюдающиеся относительно неспецифические изменения кортикального слоя в виде интерстициального фиброза и атрофии трубочек к данному классу поражения. Таким образом наличие данных изменений коркового вещества в сочетании с рентгенологическими и/или клиническими признаками папиллярного некроза соответствует диагнозу нефропатии, обусловленной анальгетиками.

ТИНОА у женщин встречается в 2—6 раз чаще, чем у мужчин. Клинические проявления ТИНОА весьма разнообразны, часто характеризуются наличием головных болей, болей в мышцах, костях, эпигастрии, анемии и почечной недостаточности. Боль в животе объясняется обусловленным анальгетиками гастритом или изъязвлением слизистой оболочки ЖКТ, что может стать причиной железодефицитной анемии. Изменения в моче неспецифичны и заключаются в стерильной пиурии, гематурии, нарушении концентрационной способности и окисляющей способности мочи. Диспепсия и железодефицитная анемия чаще встречаются при употреблении комбинированных препаратов, содержащих аспирин. Метгемоглобинемия более характерна для ком-

бинированных средств, содержащих фенацетин или его производные. Со временем в клинической картине начинают преобладать такие клинические признаки и симптомы почечной недостаточности, как некроз сосочков, ХПН и у небольшого процента больных — уроэпителиальные опухоли [27—29].

Диагноз анальгетической нефропатии должен быть заподозрен у любого человека с неустановленной этиологией почечной недостаточности, особенно при наличии анемии, непропорциональной степени ХПН, при наличии в анамнезе сосочкового некроза, необъяснимой кальцификации мозгового слоя или сосочков. Для выявления анатомических изменений, включающих двустороннее уменьшение размеров и неровность контуров почек с наличием или отсутствием кальцификации, бывают информативны рентгенологические исследования, особенно неконтрастное КТ сканирование [30—32]. Ключом к диагнозу являются высокая степень подозрения и тщательное собранный анамнез об употреблении анальгетиков. Зачастую это бывает трудно сделать, и анамнез следует вначале строить косвенно, пытаясь установить причину приема обезболивающих препаратов.

Развитие и течение почечной недостаточности часто бывает скрытым, носит прогрессирующий характер и длится от нескольких лет до нескольких десятилетий. Своевременное прекращение приема препарата, обусловившего развитие поражения почек, часто приводит к стабилизации или улучшению функции почек. Однако многие пациенты, несмотря на рекомендации, продолжают прием лекарств, что приводит к терминальному поражению почек [33].

Как уже указывалось ранее, полный спектр поражений интерстиция, обусловленных анальгетиками, не ограничивается только ТИНОА. У части больных имеются какие-либо предшествующие заболевания почек, и в таком случае длительный прием анальгетиков, не содержащих фенацетин, может ускорить развитие почечной недостаточности. Вероятно, такие больные и представляют большую часть пациентов, наблюдаемых врачами в странах с низким или умеренным употреблением анальгетиков. К сожалению, специфических тестов для выявления данной группы больных не существует. Однако, несмотря на скудность данных, мы полагаем, что у больных с почечной недостаточностью анальгетики любых групп следует применять с особой осторожностью.

Итак, ненаркотические анальгетики — важные препараты в купировании болей различного происхождения. Важно знать о потенциальных побочных эффектах и правильно использовать эти лекарства. Данные препараты оказывают разнообразные воздействия на почки, однако основная проблема заключается в возможно необратимом повреждении почек. Достоверно подобное побочное действие доказано только в отношении анальгетиков, содержащих фенацетин. В настоящее время об анальгетиках, в состав которых не входит фенацетин, подобным образом судить невозможно. В результате многие страны ввели запрет на производство и распространение фенаце-

тинсодержащих анальгетиков. В целом следует рекомендовать воздерживаться от длительного употребления фенацетинсодержащих анальгетиков и знать о возможности развития зависимости от них. Кроме того, при назначении анальгетиков пациентам с почечной недостаточностью лучше пользоваться одним препаратом и стараться избегать длительного приема анальгетиков при отсутствии абсолютных показаний к их применению. В то же время не следует отказываться от применения данного класса препаратов при наличии показаний к их приему.

**Исследования “случай—контроль”  
по применению анальгетиков и развитию  
заболевания почек**

Автор, год/ страна	Анальгетики	Пациенты/ контроль- ная группа	Исход	СР/СШ
McCredie 82/Австралия Murray 83/США	Фенацетин	129/233	ИН	17
Sandler 89/США	Все	533/1047	КСЗП	1,08 (статистически не значимо)
Pommer 89/Германия Morlans 90/Испания	Все	574/517	КСЗП	2,44
Sandler 91/США Perneger 94/США	Все	340/673	КСЗБ	фенацетин 19 АСК 2,54
	НПВП	544/516	ХПН	2,1
	Все	716/361	КСЗП	ААФ 2-2,4 НПВП 8,8

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Zollinger H., Spuhler O. // Scheizerische Zeitschrift fuer Allgemeine Pathologie. — 1950. — Vol. 13. — P.807—811.  
2. Spuhler O., Zollinger H.U. // Zeitschrift fuer Med. — 1953. — Vol. 151. — P.1—50.  
3. Rastegar A, Kashgarian M. // Kidney Int. — 1998. — Vol. 54. — P. 313—327.  
4. Molzhan M., Pommer W. Analgesic nephropathy. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Cameron S, Dawson, AM, Grunfeld, JP, Kerr D, Ritz, E, editors, Oxford, Oxford Medical Publication 1992. — P. 803—819.  
5. Murray T.G., Stolley P.D. et al. // N Engl J. Med. — 1983. — Vol. 308. P.357—362.

6. Gonwa T.A., Hamilton R.W., Buckalew V.A. // Arch Intern Med. — 1981. — Vol.141. — P. 462—465.  
7. Vanherweghem J.L., Even-Adin D. // Clin. Nephrol. — 1982. — Vol.17. — P.129—133.  
8. Norderfeld O. // Acta Med. Scand. — 1972. — Vol. 191. — P.11—16.  
9. Clunie G.J.A., Hartley L.C.J. // Med. J. Aust. — 1971. — Vol. 2. — P. 403—408.  
10. Buckalew V.M., Schey H.M. // Medicine. — 1986. — Vol.11. — P. 291—303.  
11. Michielsen P., De Schepper. // J American Society Nephrology. — 2001. — Vol. 12. — P. 550—557.  
12. Dubach U.C., Rosner B., Pfister E. // N. Eng. J. Med. — 1983. — Vol. 308. — P.357—362.  
13. Elseviers M.M., De Broe M.E. // Kidney Int. — 1995. — Vol. 48. — P.1912—1919.  
14. Delzell E., Shapiro S. // Medicine. — 1998. — Vol. 77. — P. 102—121.  
15. McCredie M., Stewart J.L.D., Mahoney J.F. // Clin Nephrol. — 1982. — Vol.17. — P. 134—140.  
16. Sandler D.P., Smith J.C. et al. // N. Engl. J. Med. — 1989. — Vol. 320. — P.1238—1243.  
17. Pommer W., Bronder E. et al. // Am. J. Nephrol. — 1989. — Vol. 9. — P. 403—412.  
18. Morlans M., LaPorte J.R. et al. // Br. J. Clin. Pharmacol. — 1990. — Vol. 30. — P.717—723.  
19. Sandler D.P., Burr F.R., Weinberg C.R. // Ann Intern Med. — 1991. — Vol. 115. — P. 165—172.  
20. Perneger T.V., Whelton P.K., Klag M.J. // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 331. — P. 1675—1679.  
21. Ad Hoc Committee of the International Study Group on Analgesics and Nephropathy: Relationship between nonphenacetin combined analgesics and nephropathy: A review. Kidney Int. — 2000. — Vol. 58. — P. 2259—2264.  
22. Bluemle L.W. Jr., Goldberg M. // J. Clin. Invest. — 1968. — Vol. 47. — P. 2507—2514.  
23. Duggins G.C., Mudge G.H. // J. Pharmacol Exp. Therapeutics. — 1976. — Vol. 199. — P.1—9.  
24. Mohandas J., Duggin G. et al. // Toxicol. Appl. Pharm. — 1981. — Vol.61. — P. 252—259.  
25. Schubert G.E., Bethke B.A. // Eur. Urol. — 1986. — Vol.12. — P. 327—330.  
26. Mihatsch M.J., Hofer H.O. et al. // Capillary tract and analgesic nephropathy. — 1983. — Vol. 20. — P. 285—301.  
27. Henrich W.L. // Am. J. Med. Sci. — 1988. — Vol. 295. — P. 561—568.  
28. Sabatini S. // Am. J. Kidney Diseases. — 1996. — Vol. 28. Supplement 1. — S34—38.  
29. Nanra R.S. // Nephrol Dialysis Transpl. — 1992. — Vol. 7. — P.384—90.  
30. Elseviers M.M., Bosteels V. et al. // Nephrol Dial. Transpl. — 1992. — Vol. 7. — P.479—486.  
31. Elseviers M.M., Waller I. et al. // Nephrol Dial Transpl. — 1995. — Vol. 10. — P.808—814.  
32. Elseviers M.M., De Schepper A. et al. // Kidney Int. — 1995. — Vol. 48. — P. 1316—1323.  
33. Hauser A.C., Derfler K., Balcke P. // J. Clin. Epidemiol. — 1991. — Vol. 44. — P. 53—56.

Поступила 20.05.01.