НЕРАКТОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ И ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Асгар Растегаев
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 сочетании комбинированных лекарственных средств. Эта группа включает в себя салицилаты (аспи- рин — АСК), пиразолон (антипирихин), анальгетики (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 ингибитории приста- гландинов, ведущей проблемой является развитие хронической почечной недостаточности (ХПН). В данной статье рассмотрены вопросы длительного влияния анальгетиков на функцию почек, их краткосрочное воздействие на функцио- нирование 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 тубуло- интерстициальным нефритом постоянно применяла больное количество анальгетиков [1, 2]. Им впервые было показано, что хронический пе- делонефрит, начавшийся в то время инфекцион- но обусловленным заболеванием, может быть и неинфекционной этиологии. Хотя значение до-вольно скептически относились к возможности ассоциации между употреблением анальгетиков и развитием почечной недостаточности, в настоя- щее время эта концепция доказана как эпиде- миологическими, так и экспериментальными исследованиями [3]. Основные эпидемиологичес- кие данные в поддержку такой связи приведены ниже.

1. Географические данные. Историческая рас- пространенность тубулоинтерстициального нефрита, обусловленного анальгетиками (ТИНОА), в различных географических областях весьма сущест- венно различается: от 0% в Кунисклиффе (Австралия), 10—35% в Швейцарии, 33—41% в Скандинавии и Уэльсе до 49% в Бризбене (Авст- ралия) [4]. Распространенность ТИНОА при ко- нечной стадии заболевания почек (КСП) ко- дебляется от 1,7% в Филадельфии [5], 10% в Се- верной Каролине [6] до 18% в Бельгии [7, 8] и 30% в Купинсеше (Австралия) [9]. В анализе ис- следований, опубликованных в 1960—1980 гг. [10], отмечено, что существует большой разброс дан- ных не только в различных странах, но и в раз- личных регионах одной и той же страны, а также среди мужчин и женщин в одном и том же реги- не [10]. К сожалению, в англоязычных журна- лах нет сведений об этом заболевании в России.

Папиллярный некроз (ПН) является хоро- шо известным компонентом как клинического, так и экспериментального ТИНОА. Эпидемио- логические данные подтверждают данную связь и показывают тесную корреляцию между частотой заболевания папиллярным некрозом и ТИНОА. Согласно результатам аутопсий, частота заболевания папиллярным некрозом крайне мала в США (0,2%) и очень высока в Австралии, в частности в Сиднее и Брисбене (21%). Сниже- ние заболеваемости ТИНОА в Австралии и Ев- ропе, где в большинстве стран (но не во всех) было запрещено применение феназептина, под- тверждает тесную связь между данными препара- тами и развитием почечной недостаточности [3]. В сообщении, посвященном изучению тенденции развития анальгетической нефропатии во Флан- дрии и Новым Южном Уэльсе, где запрещено использование анальгетиков, содержащих фена- цетин, были приведены данные о снижении час- тоты заболеваемости анальгетической нефропа- тией в возрастной группе от 45 до 55 лет [11].

2. Проспективные исследования. В Швейца- рии и Бельгии проведены два контролируемых проспективных исследования. Под наблюдением Duboch et al. [12] находились 623 работницы фабри- ки, регулярно принимавшие феназептин, и контрольная группа, представленная 621 женщиной. После исключения всех обследованных с анома- лиями почек, оставшихся наблюдали в течение 11 лет: оценивали индексы функции почек, со- стояние каналцев 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 уров- ня креатинина в сыворотке крови у применя- вших феназептин и в контрольной группе (23,2% против 6,7% и 6,7% против 0,9% соответственно; P<0,001). Относительный риск (ОР) общей смер- тности 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) существен- ным не был [12]. Elsevier и De Broe [13] сравни- вали 200 человек, злоупотреблявших феназети- ном, и 200 человек контрольной группы в тече- ние 7 лет, и пришли к тем же выводам: ОР почечной недостаточности составил 6,1, смертнос- ти — 1,8. Данные исследования были подвергнуты критике, так как злоупотреблявшие феназептином имели гораздо больше сопутствующих заболеваний, чем контрольная группа, что значительно затруднило их сравнение [14].
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 опубликованные результаты шести хорошо спланированных исследований “случай-контроль”, которые приведены в табл. 1 [5, 15 — 20].

McCredie [15] в исследовании “случай-контроль” изучил 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 фенацинет, подсчитан не удалось из-за малого числа наблюдений. Murray 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 тубулонефритического нефрита установлена 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 фенацитин или феназон [17]. В исследовании, проведенном Sandler из Северной Королии, 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 Королии, 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 Murray [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 клинические 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 пациентов в данной группе не определяется, предполагается, что оно представлено неспецифическим интерстициальным нефритом. Кроме того, употребление анальгетиков в значительных количествах в австралийском и британском исследованиях указывает на то, что некоторые лица могут быть резистентными к эффективу анальгетиков либо возможно вовлечение иных факторов.

Исследования, проведенные Sandler [16], Perenger [20], Morlan [18], хотя и подчеркивают связь с приемом комбинированных препаратов, содержащих фенацетин, поднимают вопрос о роли других анальгетиков, в состав которых входят ацетаминофен, НПВП и аспирина. Perenger указал, что в США ацетаминофен может быть причиной КСЗП в 8—10% случаев. Соотношение шансов (США) 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 СЩ 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 применяющегося анальгетика. Все пациенты, включенные в эти исследования, по определению страдали почечной недостаточностью. Однако ни в одном исследовании не было попыток документировать наличие воздействий 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 признала вывод, 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 нефрооплаты, 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 эндо- пероксидазой синтезата простагландинов с образованием еще более токсичных реактивных метаболитов, способных повреждаться либо все, либо отдельные клеточные компоненты эндоте- лия, каналцев, интерстиция. В эксперименте на животных повреждение почек начинается со скле- роза капилляров в слизистой оболочке верхних отделов мочевыделительного тракта, приводящего к повреждению сосочков [25, 26]. Развивающийся в результате некроз сосочков постепенно иннициирует процесс интерстициального нефрита, который вначале является очаговым, а затем приобретает прогрессирующий диффузный характер. Вслед за повреждением сосочков следует изменение коркового слоя почек. Почти немедленно, вязают ли какие-либо аналогичные патологические изменения (если вызывают вообще) аль- гетики, не содержащие фенацинет. Наиболее ранним патологическим изменени- ем, описанным при анальгетической нефра́п- ти, является склероз капилляров слизистой обо- лочки мочевыделительной системы. Подобные патологические изменения в виде склероза пери- тубулярных капилляров начинаются в области внутреннего мелулярного слоя, возможно его воспроизведение в эксперименте на живот- ных. Постепенно указанные изменения приводят к некрозу сосочков, последующему интерстици- альным фиброзом. В корковом веществе наблюдается очень умеренное рубцевание интерстиция с относительно небольшим количеством воспа- лительных клеток, представленных лимфоцитами ми небольших размеров. Также отмечается выра- женная атрофия трубочек. Возможен вторичный развитие глюмерулосклероза, но чаще клубочки остаются интактными, и вследствие атрофии тру- бочек отмечается относительное их сужение. При биопсии почек редко удается получить достаточ- но большой для исследования об разец внутрен- него мелулярного вещества, поэтому часто трудно отнести наблюдающиеся относительно незна- чительные изменения кортикального слоя в виде интерстициального фиброза и атрофии трубочек к данному классу поражения. Таким образом на- личие данных изменений коркового вещества в сочетании с рентгенологическими и/или клини- ческими признаками папиллярного некроза со- ответствует диагнозу нефрита, обусловленной альгетиками.

ТИНОА у женщин встречается в 2—6 раз чаще, чем у мужчин. Клинические проявления ТИНОА весьма разнообразны, часто характери- зуются наличием головных болей, болей в мыш- цах, костях, эпигастрии, анемии и почечной не- достаточности. Боль в животе объясняется обус- ловленным альгетиками гастритом или изъявлением слизистой оболочки ЖКТ, что может стать причиной желчезобедренной анемии. Из- менения в моче неспецифичны и заключаются в степенной пиурии, гематурии, нарушении кон- центрационной способности и окисляющей спо- собности мочи. Диспепсия и желчезобедренная анемия чаще встречаются при употреблении ком- бинированных препаратов, содержащих аспирин. Метемгобинемия более характерна для ком- бинированных средств, содержащих фенацинет или его производные. Со временем в клиничес- кой картине начинают преобладать такие клини- ческие признаки и симптомы почечной недоста- точности, как некроз сосочков, ХНП и у неболь- шого процента больных — уротоксические опу- холи [27—29].

Диагноз анальгетической нефропатии должен быть запоздалым у любого человека с неустав- ленной этнологией почечной недостаточности, особенно при наличии анемии, непропорцио- нальной степени ХНП, при наличии в анализе сосочкового некроза, необъяснимой кальци- фикации мозгового слоя или сосочков. Для выявле- ния анатомических изменений, включающих двух- стороннее уменьшение размеров и неровность контуров почек с наличием или отсутствием каль- цификации, бывают информативны рентгеноло- гические исследования, особенно неконтрастное КТ сканирование [30—32]. Ключом к диагнозу является высокая степень подозрения и тщатель- но собраный анамнез об употреблении анальге- тиков. Зачастую это бывает трудно сделать, и анам- нез следует вначале строить косвенно, пытаясь установить причину приема обезболивающих пре- паратов.

Развитие и течение почечной недостаточности часто бывает скрытым, носит прогрессирую- ший характер и длится от нескольких лет до десятков лет. Своевременное прекра- тление приема препарата, обусловленного разви- тием поражения почек, часто приводит к стабили- зации или улучшению функции почек. Однако у многих пациентов, несмотря на рекомендации, продолжают прием лекарств, что приводит к тер- минальному поражению почек [33].

Как уже указывалось ранее, полный спектр поражений интерстиция, обусловленных альгети- ками, не ограничивается только ТИНОА. У части больных имеются какие-либо предшест- вующие заболевания почек, и в таком случае длительный прием анальгетиков, не содержащих фенацин, может ускорить развитие почечной недостаточности. Вероятно, такие больные и пред- ставляют большую часть пациентов, наблюдае- мых врачами в странах с низким или умеренным употреблением анальгетиков. К сожалению, спе- цифических тестов для выявления данной групп- пы больных не существует. Однако, несмотря на скудность данных, мы полагаем, что у больных с почечной недостаточностью анальгетики любых форм следует применять с особой осторожностью.

Итак, ненаукические анальгетики — важ- ные препараты в купировании болей различного происхождения. Важно знать о потенциальных побочных эффектах и правильно использовать эти лекарства. Данные препараты оказывают разно- образное воздействие на почки, однако основ- ной проблемой является возможность необрати- мого повреждения почек. Достоверное подобное побочное действие доказано только в отношении анальгетиков, содержащих фенацин. В настоя- щее время об анальгетиках, в состав которых не входят фенацин, подобным образом судить не- возможно. В результате многие страны ввели запрет на производство и распространение фенаци-
тинсодержащих анальгетиков. В целом следует рекомендовать воздерживаться от длительного употребления фенацетинсодержащих анальгетиков и знать об опасности 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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Автор, год/страна</th>
<th>Аналитики</th>
<th>Пациенты/контрольная группа</th>
<th>Исход</th>
<th>СР/СШ</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>McCredie 82/Австралия</td>
<td>Фенацетин</td>
<td>129/233 ИН 17</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Murray 83/США</td>
<td>Все</td>
<td>533/1047 КСЗП 1,08 (статистически не значи-мо)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Sandler 89/США</td>
<td>Все</td>
<td>554/516 ХПН ААФ 3,21 фенацетин 92-5,11</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Pomer 89/Германия</td>
<td>Все</td>
<td>574/517 КСЗП 2,44</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Morlans 90/Испания</td>
<td>Все</td>
<td>340/673 КСЗБ фенаце-тин 19 АСК 2,54</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Sandler 91/США</td>
<td>НПВП</td>
<td>544/516 ХПН 2,1</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Pernger 94/США</td>
<td>Все</td>
<td>716/361 КСЗП ААФ 2-2,4 НПВП 8,8</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

ЛИТЕРАТУРА


Поступила 20.05.01.