

УДК 616.61:615.276:616.72-007.248
DOI 10.34014/2227-1848-2023-1-27-42

ВЛИЯНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ (ДИКЛОФЕНАКА, ЦЕЛЕКОКСИБА, НИМЕСУЛИДА, ДИАЦЕРЕИНА) НА РЕНАЛЬНЫЙ ТРАНСПОРТ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ ОКСАЛАТНОЙ НЕФРОПАТИЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМ ГОНАРТРИТОМ

Н.В. Воронина, Д.Д. Гельмутдинов, О.В. Лемещенко

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Хабаровск, Россия

Цель. Оценка экскретируемой фракции мочевой кислоты у больных оксалатной нефропатией на ранних стадиях хронической болезни почек с гонартритом при курсовом лечении нестероидными противовоспалительными препаратами.

Материалы и методы. В открытое сравнительное рандомизированное исследование было включено 192 женщины с оксалатной нефропатией и первичным гонартритом. Скорость клубочковой фильтрации составила более 60 мл/мин, ИМТ – 23,4±1,8, возраст – 51,4±2,3 года. Первая группа больных получала диклофенак натрия (4500 мг/мес.), вторая группа – целекоксиб (6000 мг/мес.), третья группа – нимесулид (6000 мг/мес.), четвертая группа – диацереин (6000 мг за 2 мес.). Контрольную группу по каждому препарату составили больные с гонартритом, но без нефропатии и гиперурикемии, принимавшие препараты в тех же курсовых дозах. Оценку экскретируемой фракции мочевой кислоты у обследуемых проводили на 15, 30, 60-й дни наблюдения по общепринятым методикам.

Результаты. При применении диклофенака наблюдались снижение экскретируемой фракции мочевой кислоты и гиперурикемия, снижение скорости клубочковой фильтрации. После отмены диклофенака показатели через месяц не вернулись к первоначальным значениям. Целекоксиб и нимесулид оказали незначительное влияние на изменение экскретируемой фракции мочевой кислоты и снижение скорости клубочковой фильтрации. Через месяц после их отмены показатели вернулись к исходным. Диацереин не влиял на ренальный транспорт мочевой кислоты. В контрольной группе больных достоверных изменений показателей не отмечено.

Ключевые слова: диклофенак, целекоксиб, нимесулид, диацереин, мочевая кислота, оксалатная нефропатия.

Введение. В российских клинических рекомендациях по рациональному использованию нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [1] подчеркивается важность клинического мониторинга состояния больных, принимающих НПВП, для своевременного выявления неблагоприятных явлений, особенно у пациентов с факторами риска возможных осложнений (артериальная гипертония, гиповолемия, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, прием ряда препаратов – ингибиторов АПФ, блокаторов медленных кальциевых каналов, диуретиков и др.) и с нефропатиями различного генеза.

НПВП в эквивалентных дозах обладают сходной анальгетической и противовоспалительной эффективностью, но их выбор должен определяться безопасностью в конкретных клинических условиях [2–5]. Применение НПВП у больных с уже имеющимися нефропатиями может вызывать прогрессирование почечного повреждения, негативно влиять на процессы, протекающие на уровне клубочков, снижая скорость клубочковой фильтрации (СКФ), и проксимальных канальцев, вызывая ренальную гиперурикемию [6–9].

Сформирована общая модель почечного транспорта уратов, согласно которой мочевая кислота, профильтровавшись в клубочках,

подвергается активной реабсорбции, а затем активной секреции в проксимальных канальцах почек [10]. В настоящее время модель дополняется результатами исследований геномных ассоциаций (GWAS), экспрессионных систем биологических моделей, позволивших предположить взаимосвязь почечного транспорта мочевой кислоты и его нарушения с изменением функционирования уратных транспортеров URAT1 и GLUT9 в проксимальных канальцах почек человека [10–12]. НПВП, являясь слабыми органическими кислотами, секретируются в мочу через эпителий почечных канальцев с участием транспортеров органических анионов из семейства SLC22, расположенных на базолатеральной мембране проксимальных почечных канальцев, и могут приводить к изменению их функционирования [12–15].

Диациреин является новым представителем НПВП, не относящимся к нефротоксичным препаратам, представляет собой ацетилированную форму реина, который, блокируя интерлейкин-1, снижает концентрацию металлопротеаз в хондроцитах при остеоартритах, стимулирует синтез простагландинов, гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты [3, 4]. Его рекомендуют в терапии хронической боли при остеоартрите у пациентов с противопоказаниями к НПВП [1]. Однако возможность его влияния на экскретируемую фракцию мочевой кислоты (EFUA) у больных с тубулоинтерстициальными нарушениями и кристаллурией целенаправленно не изучалась.

Нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией, именуемая оксалатной нефропатией (ОН), у взрослых чаще встречается при синдроме рецидивирующей вторичной гипероксалурии, характеризуется медленно прогрессирующим течением, клинически проявляется в периоды обострения заболевания умеренной гипероксалурией с оксалатно-кальциевой кристаллурией, микрогематурией и/или альбуминурией, прогрессирующим снижением функции канальцев, а в последующем и клубочков [16]. При давности болезни более 20 лет морфологически выявляются признаки хронического тубулоинтерстициального нефрита с вторичным поражением клубочков с

исходом в фиброз с отложением кристаллов оксалата кальция в интерстиции [16].

К факторам риска прогрессирования ОН у пациентов с коморбидной патологией (остеоартрит, дорсопатия) относят применение НПВП, что было показано на небольшой когорте пациентов [17]. Описана клиника абактериального цистита, связанного с увеличением оксалатно-кальциевой кристаллурии при приеме диклофенака. Феномен хронической боли у пациентов с остеоартритом и современные фармакологические подходы к лечению, основанные не только на курсовом, но и на непрерывном длительном приеме НПВП, обуславливают необходимость учета профиля их безопасности при использовании больными оксалатной нефропатией.

Следует также отметить, что в последние годы придают все большее значение гиперурикемии как фактору риска прогрессирования хронических неинфекционных заболеваний и роста смертности вследствие сердечно-сосудистых заболеваний [18–20].

Цель исследования. Оценка экскретируемой фракции мочевой кислоты у больных оксалатной нефропатией на ранних стадиях хронической болезни почек с гонартритом при курсовом лечении нестероидными противовоспалительными препаратами.

Материалы и методы. В открытое сравнительное рандомизированное исследование было включено 192 женщины с оксалатной нефропатией на стадии хронического тубулоинтерстициального нефрита, давностью болезни 20–30 лет, сопоставимые по индексу массы тела (ИМТ $23,4 \pm 1,8$) и возрасту ($51,4 \pm 2,3$ года), с СКФ выше 60 мл/мин (1–2 стадия ХБП), наличием первичного гонартрита 2–3 стадии по Kellgren – Lawtence, выраженностью боли по индексу WOMAC более 400 мм. В исследование вошли больные, которые не получали НПВП, мочегонные и другие нефротоксические препараты в течение 2 мес. до момента включения в исследование, соблюдали гипооксалатную диету и подписали информированное согласие на участие.

Больные оксалатной нефропатией с остеоартритом были рандомизированы на 4 группы: 1-я группа (53 чел.) получала диклофенак

натрия в дозе 150 мг/сут (курсовая доза за месяц – 4500 мг), 2-я группа (47 чел.) – цефекоксид («Целебрекс», Pfizer HCP Corporation) в дозе 200 мг/сут (курсовая доза за месяц – 6000 мг), 3-я группа (42 чел.) – нимесулид («Найз», Dr. Reddy's Laboratoris Ltd.) в дозе 200 мг/сут (курсовая доза за месяц – 6000 мг), 4-я группа (50 чел.) – диацереин («Диафлекс», Rompharm Company) по 100 мг/сут (курсовая доза за 2 мес. – 6000 мг).

В группу контроля (К) входили 120 женщин в возрасте $52,3 \pm 2,1$ года с ИМТ $22,9 \pm 2,2$, остеоартритом без оксалатной нефропатии и гиперурикемии, не имеющих других сопутствующих заболеваний, в т.ч. метаболического синдрома, артериальной гипертензии, сахарного диабета, нарушений функций почек, которые также были распределены на 4 группы по 30 чел. и принимали: 1-я группа – диклофенак (месячная курсовая доза – 4500 мг), 2-я группа – цефекоксид (месячная курсовая доза – 6000 мг), 3-я группа – нимесулид (месячная курсовая доза – 6000 мг), 4-я группа – диацереин (курсовая доза за 2 мес. – 6000 мг).

Оценка ренального транспорта мочевой кислоты в сопоставлении с СКФ у больных и в контрольной группе проводилась на 15-й и 30-й дни лечения диклофенаком, цефекоксибом, нимесулидом и через 30 дней после отмены препаратов (60-й день наблюдения). Длительность лечения указанными НПВП определялась наличием хронической боли в суставах. Больные, принимавшие диацереин в непрерывном режиме, оценивались на 15, 30 и 60-й дни лечения.

Для оценки ренального транспорта мочевой кислоты исследовалось содержание мочевой кислоты в плазме (P_{ua}) и моче (U_{ua}), рассчитывались скорость клубочковой фильтрации и экскретируемая фракция мочевой кислоты. Исследование мочевой кислоты в плазме и моче проводилось уриказным методом на биохимическом анализаторе Hitachi-912 (Hoffman la Roche, Швейцария). Уровень креатинина в сыворотке крови (P_{cr}) и моче (U_{cr}) определялся общепринятым кинетическим методом Яффе. Скорость клубочковой филь-

рации рассчитывалась по формуле СКД-ЕРІ [18]. EFUA рассчитывалась по общепринятой формуле [7, 19].

Статистический анализ результатов проводился с использованием пакета прикладных программ StatSoft Statistica v.8.0. Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$. В зависимости от характера распределения для сравнения групп использовался t-критерий Стьюдента. Межгрупповые отличия рассчитывались по непараметрическому критерию Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test). Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$. Для оценки статистической значимости межгрупповых различий в частоте событий использовался точный критерий Фишера. Для оценки динамики показателей на фоне лечения применялся парный непараметрический метод анализа по Вилкоксоу. Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Наличие или отсутствие связи определялось с помощью критерия χ^2 , при наличии связи проводилось измерение с помощью коэффициентов корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение. До назначения НПВП у больных ОН СКФ была не ниже 82 мл/мин/1,73 м², уровень P_{ua} достоверно превышал значения контрольной группы лиц и был не выше 0,37 ммоль/л, EFUA исходно была снижена, но не ниже 8 %, в группе контроля EFUA была не ниже 13 %. Результаты исследования в группах сравнения представлены в табл. 1–4.

При анализе динамики показателей в ходе лечения препаратом диклофенак (табл. 1) у пациентов с ОН отмечено достоверное снижение СКФ ($p < 0,001$), U_{ua} ($p < 0,01$) и EFUA ($p < 0,01$), что повлияло на повышение P_{ua} ($p < 0,01$). Через 30 дней после отмены диклофенака выявлена тенденция к снижению гиперурикемии, увеличению EFUA и СКФ ($p < 0,01$). У пациентов контрольной группы показатели P_{ua} , U_{ua} и EFUA весь период оставались практически на одном уровне, а СКФ снизилась на 10 %, но после отмены препарата нормализовалась (рис. 1, 2).

Таблица 1

Table 1

Динамика показателей ренального транспорта мочевой кислоты и скорости клубочковой фильтрации у больных оксалатной нефропатией, принимающих диклофенак, в сравнении с контрольной группой (M±σ)

Parameters of renal transport of uric acid and glomerular filtration rate in patients with oxalate nephropathy taking Diclofenac in comparison with the control

Период Period	P _{ua} , ммоль/л P _{ua} , mmol/l		U _{ua} , ммоль/л U _{ua} , mmol/l		EFUA, %		СКФ, мл/мин/1,73 м ² GFR, ml/min/1,73 m ²	
	ОН ON	К Control	ОН ON	К Control	ОН ON	К Control	ОН ON	К Control
До лечения Before treatment	0,36 ± 0,03*	0,28 ± 0,03	2,82 ± 0,41**	3,20 ± 0,52	8,09 ± 0,25*	13,13 ± 0,94	83,74 ± 3,80*	116,06 ± 4,10
Через 15 дней Day 15	0,41 ± 0,04*	0,29 ± 0,03	2,64 ± 0,40*	3,20 ± 0,52	7,24 ± 0,41*	12,72 ± 0,88	64,33 ± 7,62*	108,92 ± 4,71
Через 30 дней Day 30	0,47 ± 0,03*	0,29 ± 0,03	2,40 ± 0,38*	3,22 ± 0,53	6,16 ± 0,12*	12,46 ± 0,91	48,42 ± 3,46*	105,86 ± 4,51
Через 60 дней Day 60	0,39 ± 0,03*	0,28 ± 0,02	2,61 ± 0,41*	3,22 ± 0,53	6,97 ± 0,36*	12,72 ± 0,88	65,01 ± 4,42*	113,05 ± 4,79

Примечание. * – p<0,001; ** – p<0,01 при сравнении показателей в группах.

Note. * – p<0.001; ** – the differences are significant when comparing similar parameters in the groups p<0.01; GFR – glomerular filtration rate; ON – patients with oxalate nephropathy and osteoarthritis; Control – control group (patients with osteoarthritis without oxalate nephropathy).

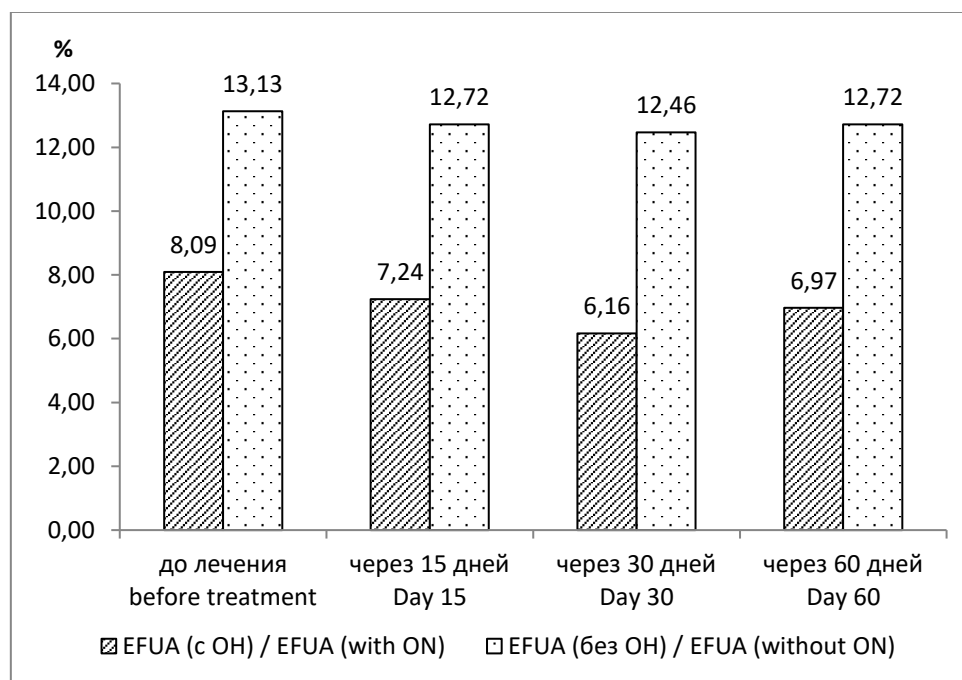


Рис. 1. Изменение EFUA у пациентов, применяющих диклофенак

Fig. 1. Changes in EFUA in patients taking Diclofenac

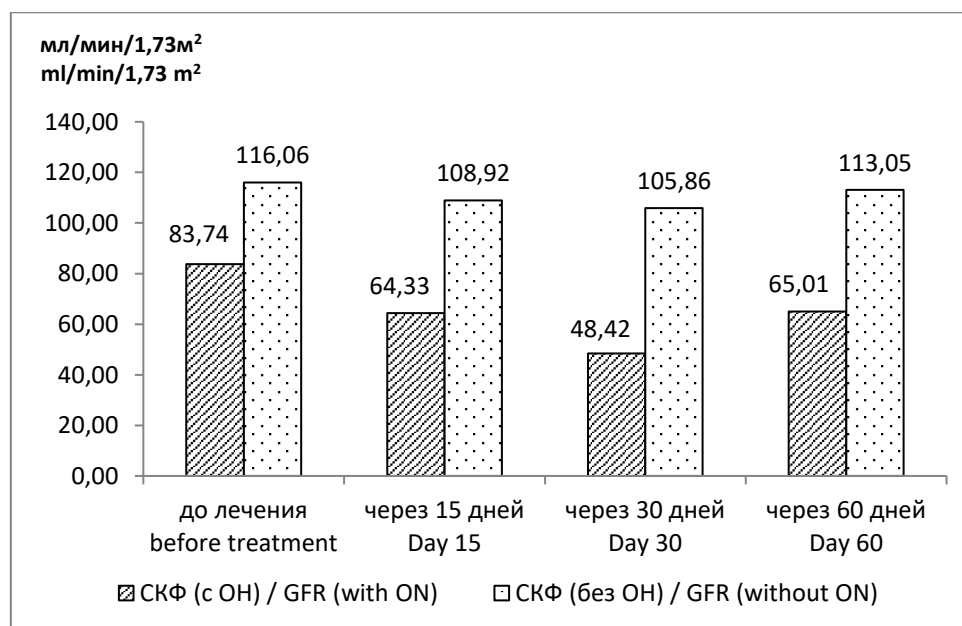


Рис. 2. Изменение СКФ у пациентов, применяющих диклофенак

Fig. 2. Changes in GFR in patients taking Diclofenac

Анализ корреляционной зависимости показал наличие сильной прямой связи между U_{ua} , EFUA и СКФ ($r_{xy}=0,99$), сильной обратной связи между P_{ua} и U_{ua} ($r_{xy}=-0,95$), P_{ua} и EFUA ($r_{xy}=-0,92$), P_{ua} и СКФ ($r_{xy}=-0,96$).

При анализе изменения показателей в процессе лечения нимесулидом (табл. 2) у пациентов с ОН отмечено достоверное снижение

СКФ ($p<0,001$), U_{ua} ($p<0,01$), EFUA ($p<0,01$) и повышение P_{ua} ($p<0,01$). Через 30 дней после отмены препарата выявлена тенденция к снижению гиперурикемии, увеличению EFUA и СКФ ($p<0,01$) (рис. 3, 4). У пациентов контрольной группы (без ОН) показатели P_{ua} , U_{ua} , EFUA и СКФ весь период оставались практически на одном уровне.

Таблица 2

Table 2

Динамика показателей ренального транспорта мочевой кислоты и скорости клубочковой фильтрации у больных оксалатной нефропатией, принимающих нимесулид, в сравнении с контрольной группой ($M\pm\sigma$)

Parameters of renal transport of uric acid and glomerular filtration rate in patients with oxalate nephropathy taking Nimesulid in comparison with the control ($M\pm\sigma$)

Период Period	P_{ua} , ммоль/л P_{ua} , mmol/l		U_{ua} , ммоль/л U_{ua} , mmol/l		EFUA, %		СКФ, мл/мин/1,73 м ² GFR, ml/min/1,73 m ²	
	ОН ON	К Control	ОН ON	К Control	ОН ON	К Control	ОН ON	К Control
До лечения Before treatment	0,36 ± 0,02*	0,27 ± 0,03	2,81 ± 0,36**	3,14 ± 0,52	8,04 ± 0,29*	13,16 ± 0,67	82,69 ± 4,30*	118,35 ± 2,33
Через 15 дней Day 15	0,39 ± 0,02*	0,27 ± 0,03	2,75 ± 0,35**	3,13 ± 0,53	7,65 ± 0,33*	12,93 ± 0,71	78,03 ± 4,70*	117,48 ± 1,86
Через 30 дней Day 30	0,42 ± 0,02*	0,27 ± 0,03	2,68 ± 0,35*	3,13 ± 0,53	7,37 ± 0,35*	12,82 ± 0,66	74,10 ± 3,89*	117,79 ± 1,96
Через 60 дней Day 60	0,38 ± 0,02*	0,28 ± 0,03	2,75 ± 0,36*	3,15 ± 0,53	7,72 ± 0,29*	12,90 ± 0,69	79,19 ± 4,28*	117,98 ± 1,82

Примечание. * – $p<0,001$; ** – $p<0,01$ при сравнении аналогичных показателей в группах.

Note. * – $p<0.001$; ** – the differences are significant when comparing similar parameters in the groups $p<0.01$; ON – patients with oxalate nephropathy and osteoarthritis; Control – control group (patients with osteoarthritis without oxalate nephropathy).

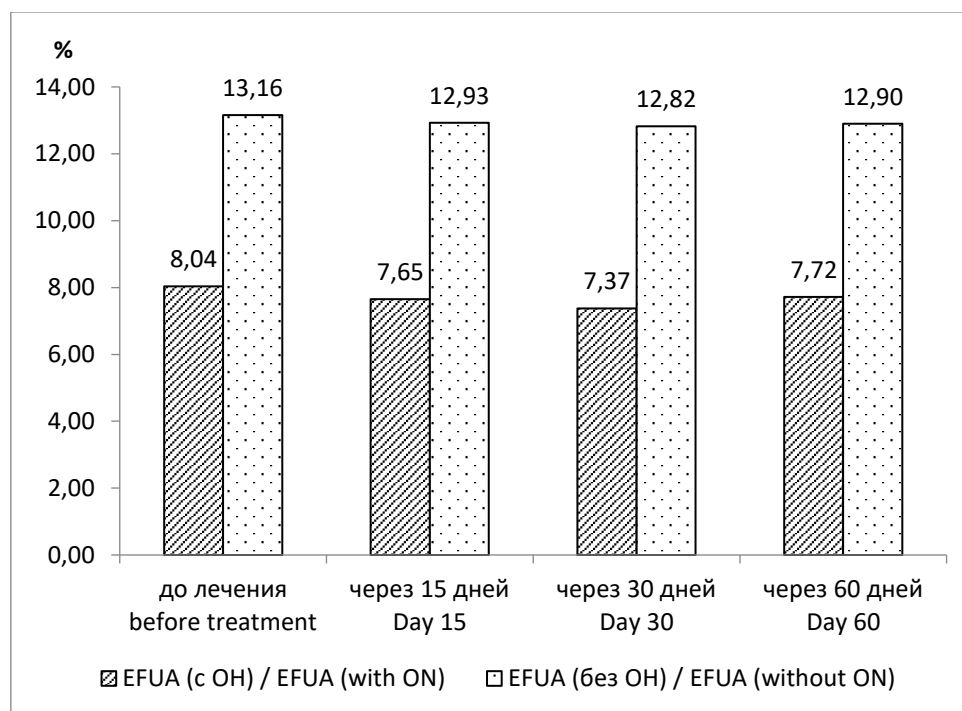


Рис. 3. Изменение EFUA у пациентов, применяющих нимесулид

Fig. 3. Changes in EFUA in patients taking Nimesulid

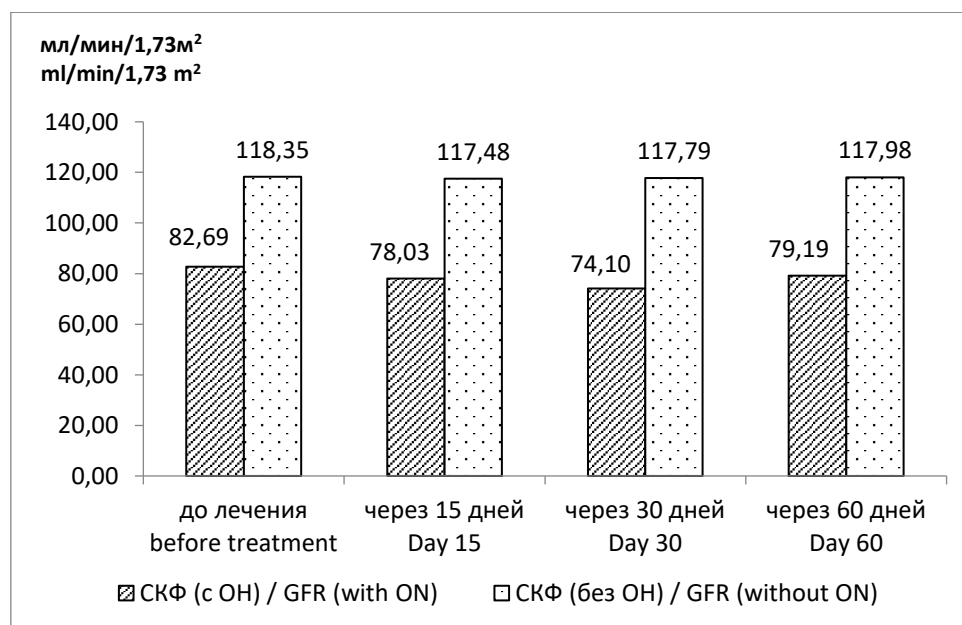


Рис. 4. Изменение СКФ у пациентов, применяющих нимесулид

Fig. 4. Changes in GFR in patients taking Nimesulid

Анализ корреляционной зависимости показал наличие сильной прямой связи между U_{ua} и $EFUA$ ($r_{xy}=0,99$), U_{ua} и $СКФ$ ($r_{xy}=0,98$), сильной обратной связи между P_{ua} и U_{ua} , $EFUA$ и $СКФ$ ($r_{xy}=-0,99$).

Изменения лабораторных показателей в течение 30 дней лечения целекоксибом (табл. 3) у пациентов с ОН были аналогичны таковым при приеме нимесулида. Отмечено достовер-

ное снижение $СКФ$ ($p<0,001$), U_{ua} ($p<0,01$), $EFUA$ ($p<0,01$) и динамическое повышение P_{ua} ($p<0,01$). Через 30 дней после отмены препарата выявлена тенденция к снижению гиперурикемии, увеличению $EFUA$ и $СКФ$ ($p<0,01$) (рис. 5, 6). У пациентов контрольной группы значения P_{ua} , U_{ua} , $EFUA$ и $СКФ$ весь период оставались практически на одном уровне.

Таблица 3

Table 3

Динамика показателей ренального транспорта мочевой кислоты и скорости клубочковой фильтрации у больных оксалатной нефропатией, принимающих целекоксиб, в сравнении с контрольной группой ($M\pm\sigma$)
Parameters of renal transport of uric acid and glomerular filtration rate in patients with oxalate nephropathy taking Celecoxib in comparison with the control ($M\pm\sigma$)

Период Period	P_{ua} , ммоль/л P_{ua} , mmol/l		U_{ua} , ммоль/л U_{ua} , mmol/l		EFUA, %		СКФ, мл/мин/1,73 м ² GFR, ml/min/1,73 m ²	
	ОН ON	К Control	ОН ON	К Control	ОН ON	К Control	ОН ON	К Control
До лечения Before treatment	0,37 ± 0,02*	0,28 ± 0,03	2,86 ± 0,32***	3,20 ± 0,69	8,08 ± 0,41*	13,21 ± 0,87	82,10 ± 4,72*	118,35 ± 2,33
Через 15 дней Day 15	0,39 ± 0,02*	0,29 ± 0,04	2,82 ± 0,31**	3,20 ± 0,68	7,82 ± 0,45*	12,98 ± 0,86	76,36 ± 5,06*	117,48 ± 1,86
Через 30 дней Day 30	0,41 ± 0,02*	0,28 ± 0,04	2,75 ± 0,33**	3,19 ± 0,68	7,57 ± 0,45*	12,89 ± 0,92	71,62 ± 5,24*	117,79 ± 1,96
Через 60 дней Day 60	0,38 ± 0,02*	0,28 ± 0,04	2,82 ± 0,31**	3,19 ± 0,69	7,95 ± 0,42*	12,94 ± 0,83	79,20 ± 4,76*	117,98 ± 1,82

Примечание. * – $p<0,001$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,05$ при сравнении аналогичных показателей в группах.

Note. * – $p<0.001$; ** – $p<0.01$; *** – the differences are significant when comparing similar indicators in the groups $p<0.05$; ON – patients with oxalate nephropathy and osteoarthritis; Control – control group (patients with osteoarthritis without oxalate nephropathy).

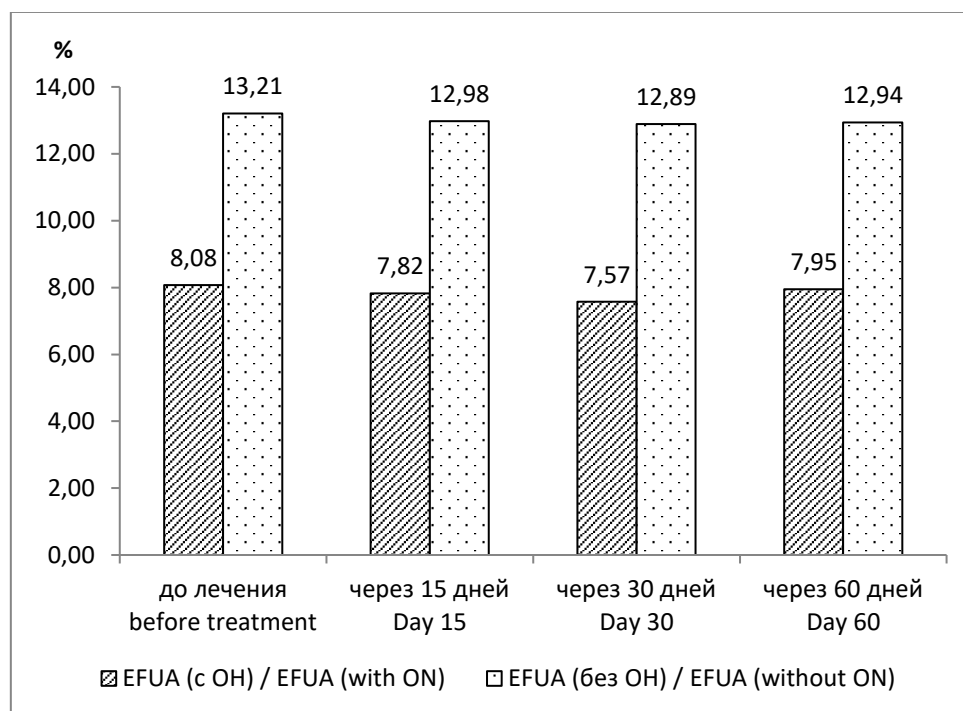


Рис. 5. Изменение EFUA у пациентов, применяющих целекоксиб

Fig. 5. Changes in EFUA in patients taking Celecoxib

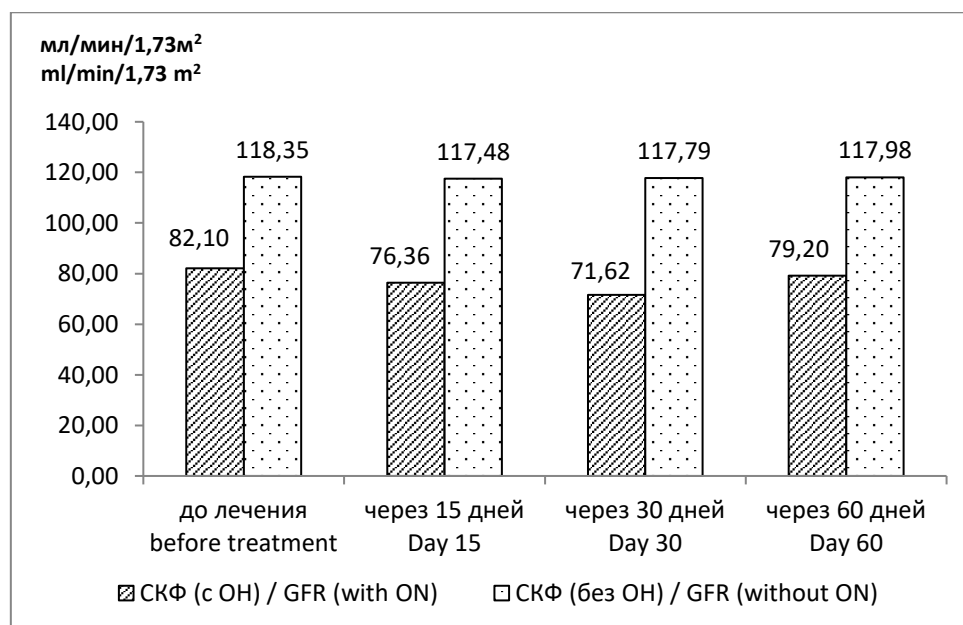


Рис. 6. Изменение СКФ у пациентов, применяющих целекоксиб

Fig. 6. Changes in GFR in patients taking Celecoxib

Анализ корреляционной зависимости показал наличие сильной прямой связи между U_{ua} и EFUA ($r_{xy}=0,97$), U_{ua} и СКФ ($r_{xy}=0,96$), сильной обратной связи между P_{ua} и U_{ua} ($r_{xy}=-0,97$), EFUA и СКФ ($r_{xy}=-0,99$).

Динамика показателей ренального транспорта мочевой кислоты и СКФ у пациентов с ОН, принимающих диацереин, представлена в табл. 4 и на рис. 7, 8. При исходно несколько

более высоких значениях P_{ua} и сниженных, по сравнению с контрольной группой, показателях U_{ua} , EFUA и СКФ не отмечено значимого изменения исследуемых показателей во время приема диацереина. Значения P_{ua} , U_{ua} , EFUA и СКФ в контрольной группе также весь период оставались практически на одном уровне с незначимым снижением EFUA на 1,6 % от исходных значений за 2 мес.

Таблица 4

Table 4

Динамика показателей ренального транспорта мочевой кислоты и скорости клубочковой фильтрации у больных оксалатной нефропатией, принимающих диацереин, в сравнении с контрольной группой ($M \pm \sigma$)

Parameters of renal transport of uric acid and glomerular filtration rate in patients with oxalate nephropathy taking Diaflex in comparison with the control ($M \pm \sigma$)

Период Period	P_{ua} , ммоль/л P_{ua} , mmol/l		U_{ua} , ммоль/л U_{ua} , mmol/l		EFUA, %		СКФ, мл/мин/1,73 м ² GFR, ml/min/1,73 m ²	
	ОН ON	К Control	ОН ON	К Control	ОН ON	К Control	ОН ON	К Control
До лечения Before treatment	0,30 ± 0,04**	0,27 ± 0,03	3,13 ± 0,41	3,22 ± 0,53	8,17 ± 0,33*	12,67 ± 0,71	82,88 ± 4,31*	113,91 ± 5,07
Через 15 дней Day 15	0,30 ± 0,04***	0,28 ± 0,03	3,15 ± 0,42	3,20 ± 0,54	8,15 ± 0,33*	12,61 ± 0,70	82,10 ± 4,18*	113,84 ± 4,18
Через 30 дней Day 30	0,31 ± 0,03**	0,28 ± 0,03	3,15 ± 0,43	3,21 ± 0,54	8,14 ± 0,3*	12,55 ± 0,78	81,40 ± 4,47*	112,99 ± 4,29
Через 60 дней Day 60	0,30 ± 0,04	0,28 ± 0,03	3,16 ± 0,42	3,23 ± 0,52	8,13 ± 0,33*	12,47 ± 0,76	81,37 ± 4,46*	113,46 ± 4,85

Примечание. * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,05$ при сравнении аналогичных показателей в группах.

Note. * – $p < 0.001$; ** – $p < 0.01$; *** – the differences are significant when comparing similar indicators in the groups $p < 0.05$; ON – patients with oxalate nephropathy and osteoarthritis; Control – control group (patients with osteoarthritis without oxalate nephropathy).

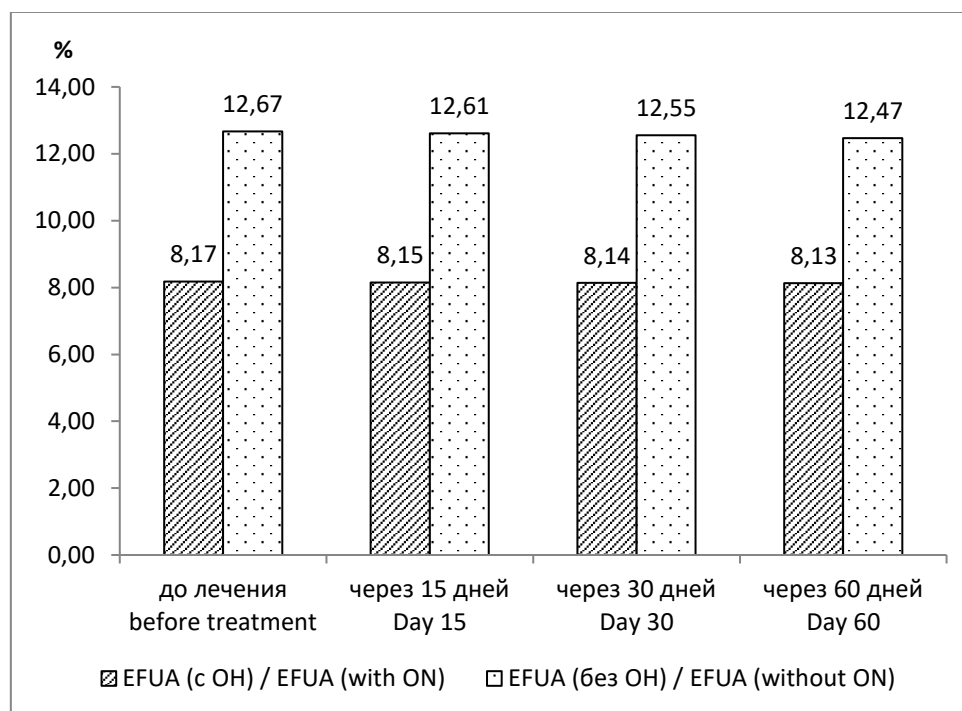


Рис. 7. Изменение EFUA у пациентов, применяющих диацереин

Fig. 7. Changes in EFUA in patients taking Diaflex

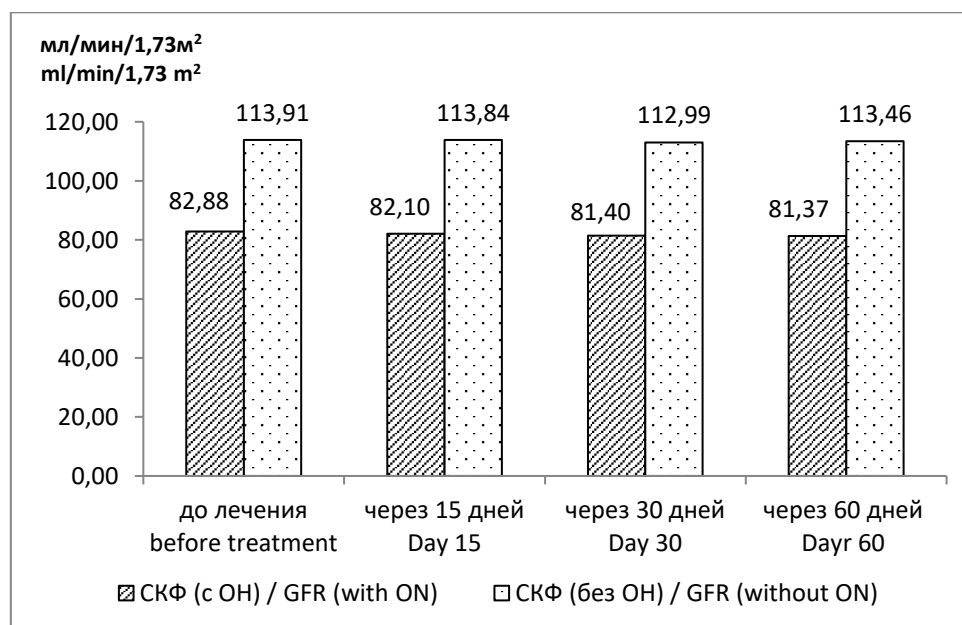


Рис. 8. Изменение СКФ у пациентов, применяющих диацереин

Fig. 8. Changes in GFR in patients taking Diaflex

Анализ корреляционной зависимости показал отсутствие значимой связи между U_{ua} , $EFUA$, СКФ и P_{ua} и наличие сильной обратной связи между U_{ua} и $EFUA$ ($r_{xy}=0,91$), U_{ua} и СКФ ($r_{xy}=-0,89$).

Сравнение препаратов между собой по эффектам воздействия на ренальный транспорт мочевой кислоты показало значимые различия (рис. 9). Так, при применении диклофенака наблюдались достоверно более выраженные подъем P_{ua} и снижение U_{ua} , $EFUA$ и СКФ, продолжавшиеся до отмены препарата ($p<0,001$). После отмены препарата диклофенак показатели и через месяц не вернулись к первоначальным значениям. Целекоксиб и ни-

месулид оказывали сходное влияние на ренальный транспорт мочевой кислоты и СКФ, но целекоксиб, тем не менее, оказывал более слабое воздействие и показатели быстрее возвращались к исходным после отмены препарата ($p<0,05$). Наиболее безопасным для применения оказался диацереин, который не нуждался в отмене после второго месяца использования и практически не изменял исходные показатели, не оказывал значимого влияния на ренальный транспорт мочевой кислоты ($p<0,01$). В контрольной группе лиц статически значимых изменений ренального транспорта мочевой кислоты и СКФ не наблюдали.

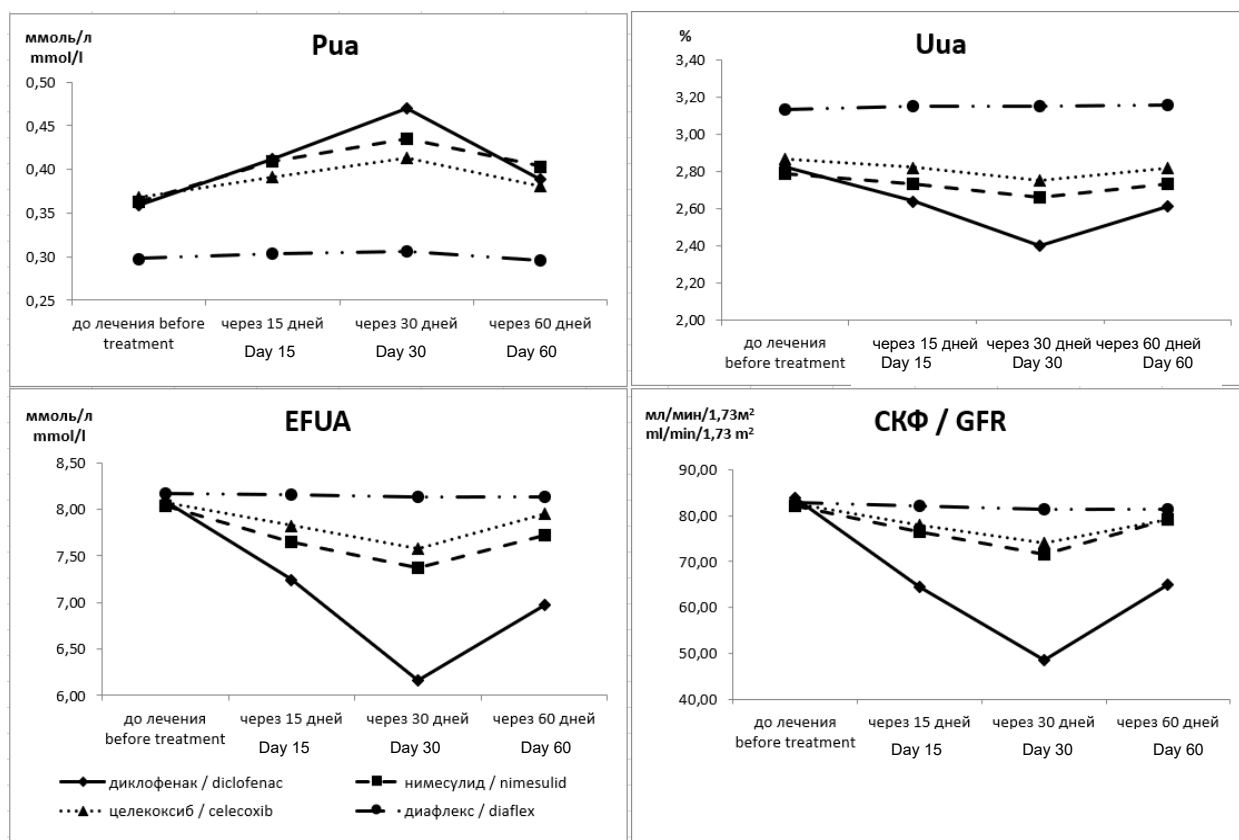


Рис. 9. Динамика показателей ренального транспорта мочевой кислоты и скорости клубочковой фильтрации у больных оксалатной нефропатией

Fig. 9. Parameters of renal transport of uric acid and glomerular filtration rate in patients with oxalate nephropathy

Заключение. Таким образом, у больных оксалатной нефропатией на 1–2 стадии ХБП при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (диклофенак, нимесулид, целекоксиб) наблюдали снижение СКФ и

фракционной экскреции мочевой кислоты. Наиболее выраженные изменения лабораторных показателей были отмечены при приеме диклофенака, причем они сохранялись и в течение месяца после его отмены. Прием диаце-

реина не вызывал нефротоксических эффектов, не влиял на уровень СКФ и экскретируемую фракцию мочевой кислоты (EFUA), что

имеет большое практическое значение при выборе безопасной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Воронина Н.В., Гельмутдинов Д.Д.

Участие в исследовании, обработка материала: Воронина Н.В., Гельмутдинов Д.Д.

Статистическая обработка данных: Гельмутдинов Д.Д., Лемещенко О.В.

Анализ и интерпретация данных: Гельмутдинов Д.Д., Воронина Н.В.

Написание и редактирование текста: Воронина Н.В., Гельмутдинов Д.Д.

Литература

1. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (прил. 1): 1–29.
2. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019; 13 (2): 9–21.
3. Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Шаранова Е.П., Аникин С.Г., Короткова Т.А., Стребкова Е.А. Эффективность и безопасность диацереина у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Современная ревматология. 2017; 11 (3): 1–8.
4. Наумов А.В., Ховасова Н.О. Рекомендованная терапия остеоартрита: новые решения старых задач. РМЖ. 2016; 3: 1–4.
5. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И. Оценка переносимости диацереина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная оценка клинических аспектов применения Диафлекса при остеоартрозе). Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (2): 169–174.
6. Сатыбалдыев А.М. Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов у пожилого пациента с острой и хронической болью. Клиническая геронтология. 2020; 26 (5-6): 49–57. DOI: 10/26347/1607-2499202005-06049-057.
7. Клинические рекомендации ассоциации нефрологов. Тубулоинтерстициальные болезни почек. Москва; 2021: 7–11.
8. Кутырина И.М. Оценка функционального состояния почек. В кн.: Тареева И.Е., ред. Нефрология: руководство для врачей. Т. 1. Москва: Медицина; 1995: 173–194.
9. Zhang X., Donnan P.T., Bell S., Guthrie B. Non-steroidal antiinflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. BMC Nephrol. 2017; 18 (1): 256. DOI: 10.1186/s12882-017-0673-8).
10. Hsu C.C., Wang H., Hsu Y.H. Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Chronic Kidney Disease in Subjects with Hypertension: Nationwide Longitudinal Cohort Study. Hypertension. 2015; 66 (3): 524–533. DOI: 10.1161/Hypertensionaha.114.05105.epub 2015jul 13.
11. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Современные представления о механизмах почечного транспорта мочевой кислоты. Клиническая нефрология. 2016; 1: 42–49.
12. Anton Ivanyuk, Françoise Livio, Jerome Biollaz, Thierry Buclin. Renal Drug Transporters and Drug Interactions. Clin Pharmacokinet. 2017; 56 (8): 825–892. DOI: 10.1007/s40262-017-0506-8.
13. Tisdale J.E., Miller D.A. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018; 41: 941–966.
14. Endou H., Anzai N. Urate transport across the apical membrane of renal proximal tubules. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2008; 27: 578–584.
15. Harirforoosh S., Jamali F. Renal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Expert Opin Drug Saf. 2009; 8 (6): 669–681. DOI: 10.1517/14740330903311023.
16. Lipworth L., Abdel-Kader K., Morse J. High prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug use among acute kidney injury survivors in the southern community cohort study. BMC Nephrol. 2016; 17 (1): 189. DOI: 10.1186/s12882-016-0411-7.

17. Воронина Н.В., Грибовская Н.В., Евсеев А.Н., Езерский Д.В. Особенности мочевого синдрома у больных оксалатной нефропатией в сопоставлении с результатами нефробиопсии. Дальневосточный медицинский журнал. 2013; 3: 15–20.
18. Воронина Н.В., Гельмутдинов Д.Д., Маркина О.И. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов – ингибиторов и не ингибиторов ЦОГ-2 на состояние почек у больных оксалатной нефропатией, коморбидных по остеоартрозу. Дальневосточный медицинский журнал. 2016; 1: 14–19.
19. Хроническая болезнь почек (ХБП): клинические рекомендации ассоциации нефрологов. Москва; 2021. 25.
20. Арутюнов Г.П., Драгунов Д.О., Соколова А.В., Арутюнов А.Г. Фракционная экскреция мочевой кислоты как альтернативный маркер низкого уровня натрийуреза. Клиническая нефрология. 2014; 5: 20–24.
21. Молчанова О.В., Бритов А.Н., Платонова Е.В. Значение повышенного уровня мочевой кислоты в развитии и профилактике хронических неинфекционных заболеваний. Профилактическая медицина. 2020; 23 (2): 102–108. DOI: 10.17116/profmed/202023021102.

Поступила в редакцию 20.10.2022; принята 22.12.2022.

Авторский коллектив

Воронина Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, гериатрии и инструментальной диагностики, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. 680000, Россия, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35; e-mail: mdvoronina@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3284-8108>.

Гельмутдинов Данир Данисович – аспирант кафедры внутренних болезней, гериатрии и инструментальной диагностики, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. 680000, Россия, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35; e-mail: danir_@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8072-7378>.

Лемешенко Ольга Валентиновна – кандидат медицинских наук, декан факультета ординатуры с центром карьеры и трудоустройства, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. 680000, Россия, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35; e-mail: kiko@mail.fesmu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1051-0958>.

Образец цитирования

Воронина Н.В., Гельмутдинов Д.Д., Лемешенко О.В. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов (диклофенака, целекоксиба, нимесулида, диацереина) на ренальный транспорт мочевой кислоты у больных оксалатной нефропатией с сопутствующим гонартризмом. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 1: 27–42. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-27-42.

EFFECT OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (DICLOFENAC, CELECOXIB, NIMESULIDE, DIACEREIN) ON RENAL TRANSPORT OF URIC ACID IN PATIENTS WITH OXALATE NEPHROPATHY AND CONCOMITANT GONARTHROSIS

N.V. Voronina, D.D. Gel'mutdinov, O.V. Lemeshchenko

Far-Eastern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
Khabarovsk, Russia

The aim of the study is to evaluate the excreted uric acid fraction in patients with oxalate nephropathy in the early stages of chronic kidney disease with gonarthrosis under non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. Materials and Methods. An open, comparative, randomized study included 192 women, aged 51.4±2.3, with oxalate nephropathy and primary gonarthrosis. The glomerular filtration rate was >60 ml/min, BMI – 23.4±1.8. The first group of patients was taking Diclofenac Sodium (4500 mg/month), the second group – Celecoxib (6000 mg/month), the third group – Nimesulide (6000 mg/month), the fourth group – Diacerein (6000 mg/2 months). The control group for each drug consisted of patients with gonarthrosis, but without nephropathy and hyperuricemia. The patients of the control groups were treated similarly.

The excreted fraction of uric acid in the subjects was assessed on Day 15, Day 30, and Day 60 according to generally accepted methods.

Results. A decrease in the excreted fraction of uric acid, hyperuricemia, and a decrease in the glomerular filtration rate were observed in patients taking Diclofenac. After one-month Diclofenac withdrawal, the parameters did not return to their original levels. Celecoxib and Nimesulide had marginal effect on the changes of the excreted uric acid fraction and a decrease in glomerular filtration rate. A month after their withdrawal, the parameters returned to their original levels. Diacerein had no effect on the renal transport of uric acid. No significant changes were noted in the control.

Key words: Diclofenac, Celecoxib, Nimesulide, Diacerein, uric acid, oxalate nephropathy.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Voronina N.V., Gel'mutdinov D.D.

Participation in the research study, data processing: Voronina N.V., Gel'mutdinov D.D.

Statistical data processing: Gel'mutdinov D.D., Lemeshchenko O.V.

Data analysis and interpretation: Gel'mutdinov D.D., Voronina N.V.

Text writing and editing: Voronina N.V., Gel'mutdinov D.D.

References

1. Ratsional'noe ispol'zovanie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Klinicheskie rekomendatsii [Efficient use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018; 56 (pril. 1): 1–29 (in Russian).
2. Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. Osteoartrit: epidemiologiya, klassifikatsiya, faktory riska i progressirovaniya, klinika, diagnostika, lechenie [Osteoarthritis: Epidemiology, classification, risk factors, progression, clinical picture, diagnosis, and treatment]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2019; 13 (2): 9–21 (in Russian).
3. Alekseeva L.I., Kashevarova N.G., Taskina E.A., Sharapova E.P., Anikin S.G., Korotkova T.A., Strebkova E.A. Effektivnost' i bezopasnost' diatsereina u patsientov s osteoartritom kolennykh sustavov [Efficacy and safety of Diacerein in patients with knee osteoarthritis]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2017; 11 (3): 1–8 (in Russian).
4. Naumov A.V., Khovasova N.O. Rekomendovannaya terapiya osteoartrita: novye resheniya starykh zadach [Osteoarthritis treatment: New solutions to old problems]. *RMZh*. 2016; 3: 1–4 (in Russian).
5. Karateev A.E., Alekseeva L.I. Otsenka perenosimosti diatsereina v real'noy klinicheskoy praktike. Rezul'taty issledovaniya ROKADA (Retrospektivnaya otsenka klinicheskikh aspektov primeneniya Diapleksa pri osteoartroze) [Evaluation of Diacerein acceptability in real clinical practice. Results of the clinical study (Retrospective evaluation of clinical aspects of Diaplex therapy in osteoarthritis)]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015; 53 (2): 169–174 (in Russian).
6. Satybaldyev A.M. Vybore nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov u pozhilogo patsienta s ostroy i khronicheskoy bol'yu [Choice of non-steroidal anti-inflammatory drugs in an elderly patient with acute and chronic pain]. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2020; 26 (5-6): 49–57. DOI: 10/26347/1607-2499202005-06049-057 (in Russian).
7. *Klinicheskie rekomendatsii assotsiatsii nefrologov. Tubulointerstitsial'nye bolezni pochek* [Clinical Guidelines for Nephrology. Tubulointerstitial kidney disease]. Moscow; 2021: 7–11 (in Russian).
8. Kutyrina I.M. Otsenka funktsional'nogo sostoyaniya pochek [Assessment of kidney functional state]. V kn.: Tareeva I.E., ed. *Nefrologiya: rukovodstvo dlya vrachey*. T. 1. Moscow: Meditsina; 1995: 173–194 (in Russian).
9. Zhang X., Donnan P.T., Bell S., Guthrie B. Non-steroidal antiinflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017; 18 (1): 256. DOI: 10.1186/s12882-017-0673-8).
10. Hsu C.C., Wang H., Hsu Y.H. Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Chronic Kidney Disease in Subjects With Hypertension: Nationwide Longitudinal Cohort Study. *Hypertension*. 2015; 66 (3): 524–533. DOI: 10.1161/Hypertensionaha.114.05105.epub 2015jul 13.
11. Zverev Ya.F., Bryukhanov V.M. Sovremennye predstavleniya o mekhanizmaxh pochechnogo transporta mochevoy kisloty [Modern ideas about the mechanisms of renal transport of uric acid]. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2016; 1: 42–49 (in Russian).

12. Anton Ivanyuk, Francoise Livio, Jerome Biollaz, Thierry Buclin. Renal Drug Transporters and Drug Interactions. *Clin Pharmacokinet.* 2017; 56 (8): 825–892. DOI: 10.1007/s40262-017-0506-8.
13. Tisdale J.E., Miller D.A. *Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management.* 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018; 41: 941–966.
14. Endou H., Anzai N. Urate transport across the apical membrane of renal proximal tubules. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2008; 27: 578–584.
15. Harirforoosh S., Jamali F. Renal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2009; 8 (6): 669–681. DOI: 10.1517/14740330903311023.
16. Lipworth L., Abdel-Kader K., Morse J. High prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug use among acute kidney injury survivors in the southern community cohort study. *BMC Nephrol.* 2016; 17 (1): 189. DOI: 10.1186/s12882-016-0411-7.
17. Voronina N.V., Gribovskaya N.V., Evseev A.N., Ezerskiy D.V. Osobennosti mochevogo sindroma u bol'nykh oksalatnoy nefropatiy v sopostavlenii s rezul'tatami nefrobiopsii [Characteristics of the urinary syndrome in patients with oxalate nephropathy in comparison with nephrobiopsy]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal.* 2013; 3: 15–20 (in Russian).
18. Voronina N.V., Gel'mutdinov D.D., Markina O.I. Vliyanie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov – ingibitorov i ne ingibitorov TsOG-2 na sostoyanie pochek u bol'nykh oksalatnoy nefropatiy, komorbidnykh po osteoartrozu [Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (COX-2 inhibitors and non-inhibitors) on kidneys in patients with oxalate nephropathy and comorbid osteoarthritis]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal.* 2016; 1: 14–19 (in Russian).
19. *Khronicheskaya bolezn' pochek (KhBP): klinicheskie rekomendatsii assotsiatsii nefrologov* [Chronic kidney disease (CKD): Clinical guidelines for nephrologists]. Moscow; 2021. 25 (in Russian).
20. Arutyunov G.P., Dragunov D.O., Sokolova A.V., Arutyunov A.G. Fraktsionnaya ekskretsiya mochevoy kisloty kak al'ternativnyy marker nizkogo urovnya natriyureza [Fractional uric acid excretion as an alternative marker of low natriuresis]. *Klinicheskaya nefrologiya.* 2014; 5: 20–24 (in Russian).
21. Molchanova O.V., Britov A.N., Platonova E.V. Znachenie povyshennogo urovnya mochevoy kisloty v razvitiy i profilaktike khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevaniy [Importance of elevated uric acid levels in the development and prevention of chronic non-communicable diseases]. *Profilakticheskaya meditsina.* 2020; 23 (2): 102–108. DOI: 10.17116/profmed/202023021102 (in Russian).

Received October 20, 2022; accepted December 22, 2022.

Information about the authors

Voronina Natal'ya Vladimirovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Internal Medicine, Geriatrics and Instrumental Diagnostics, Far-Eastern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 680000, Russia, Khabarovsk, Murav'eva-Amursky St., 35; e-mail: mdvovronina@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3284-8108>.

Gel'mutdinov Danir Danisovich, Post-Graduate Student, Chair of Internal Medicine, Geriatrics and Instrumental Diagnostics, Far-Eastern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 680000, Russia, Khabarovsk, Murav'eva-Amursky St., 35; e-mail: danir_@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8072-7378>.

Lemeshchenko Ol'ga Valentinovna, Candidate of Sciences (Medicine), Dean of Residency Department with Career and Employment Center, Far-Eastern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 680000, Russia, Khabarovsk, Murav'eva-Amursky St., 35; e-mail: kiko@mail.fesmu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1051-0958>.

For citation

Voronina N.V., Gel'mutdinov D.D., Lemeshchenko O.V. Vliyanie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (diklofenaka, tselekoksiba, nimesulida, diatsereina) na renal'nyy transport mochevoy kisloty u bol'nykh oksalatnoy nefropatiy s soputstvuyushchim gonartritom [Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (Diclofenac, Celecoxib, Nimesulide, Diacerein) on renal transport of uric acid in patients with oxalate nephropathy and concomitant gonarthrosis]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2023; 1: 27–42. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-27-42 (in Russian).