УДК 616.72-002.77-085-092:616.61

Л.О. Зуб, С.В. Роборчук

ОСОБЛИВОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ВПЛИВУ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТА БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ НА СТАН НИРОК

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Резюме. У статті наведено сучасні уявлення щодо впливу патогенетичної та базисної терапії ревматоїдного артриту на стан нирок.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, нирки, базисна терапія, патогенетична терапія.

За останні десятиріччя відбувся суттєвий прогрес у фармакотерапії ревматичних захворювань, зокрема ревматоїдного артриту. Так, наприкінці 90-х років XX ст. спостерігалося широке упровадження в клінічну практику селективних інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ)-2, а початок XXI ст. асоціюється з розробкою та початком клінічних досліджень біологічних агентів [1, 4, 11].

Мета лікування РА полягає в зменшенні болю та скутості, досягненні контролю над запаленням, збереженні здатності пацієнтки до виконання повсякденних функцій та до праці, запобіганні руйнуванню суглобів. Своєчасне терапевтичне втручання, що відповідає тяжкості захворювання, здатне не лише зменшити симптоми, а й сповільнити прогресування РА. Ідеальною метою, до якої слід прагнути, є досягнення ремісії захворювання [2, 5, 7] .

Основу лікування РА становить медикаментозна терапія, що базується на застосуванні базисних препаратів (БП), які модифікують перебіг захворювання, і біологічних агентів. Як патогенетичну та симптоматичну терапію призначають глюкокортикостероїди (ГКС) та нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Вибір режиму лікування, в першу чергу базисної терапії, залежить від оцінки прогнозу РА [3, 8, 12, 17].

Більшість із препаратів активної терапії РА є небезпечними для нирок, особливо за наявності у хворого супутньої ХХН. Ниркові ураження при лікуванні РА поділяються на три основні групи-клубочкове ураження, судинне ураження і тубулоінтерстиціальні зміни. Гломерулонефрит, автосомно-домінантний полікістоз нирок та інтерстиціальний нефрит є основними причинами хронічної хвороби нирок у Сполучених Штатах Америки і інших розвинутих країнах. У Сполучених Штатах Америки у 2006 році в Річному звіті даних виділено два первинні діагнози- «нефропатія при зловживанні знеболюючими» та «нефропатія інших агентів», які вказані як причини термінальної стадії хронічної ниркової недостатності [6, 9, 13].

Людські нирки становлять менше 1 % маси тіла, але отримують близько 20 % серцевого викиду. Вони, у першу чергу, беруть участь у фільтрації і концентруванні різноманітних речовин і хімічних агентів. Ці речовини можуть досягати високих концентрацій у нирках і стають токсичними [1, 3].

Тривала і комбінована фармакотерапія РА спричинює різноманітність ниркових побічних ефектів. Великого значення надають нестероїдним протизапальним препаратам (НПЗП), а також протиревматичним препаратам. Нефротоксичністю володіють препарати золота, D-пеніциламін, циклоспорин та метотрексат. Є випадки виникнення IgA-гломерулонефриту при імуномодулюючій терапії лефлуномідом і блокаторами TNF рецепторів (етанерцепт) [11, 17].

Одним із найважливіших напрямків фармакотерапії РА є призначення БП – групи лікарських засобів, що сприяють розвитку повільного терапевтичного ефекту, пригнічуючи клінічні, біохімічні та імунологічні прояви патологічного процесу. Класичні БП належать до різних класів хімічних сполук і включають амінохінолінові препарати, препарати золота, D-пеніциламін, сульфаніламіди, цитостатичні імуносупресанти, а також біологічні агенти [2, 3, 14]. При використанні цих лікарських засобів уповільнюються темпи деструкції/дегенерації суглобів, а також зберігаються ознаки ремісії протягом декількох місяців після відміни препарату у зв'язку з кумуляцією, що є несприятливим фактором для прогресування ХХН за наявності її в пацієнта [4, 16].

Відповідно до рекомендацій Американської колегії ревматологів, при виборі БП до уваги береться активність РА. Якщо вона низька або помірна, лікування можна починати з гідроксихлорохіну або сульфасалазину; якщо висока – перевага надається метотрексату, лефлуноміду або комбінації БП. У цілому пропонується вибирати стартовий БП, виходячи з найменшого латентного періоду від початку його прийому до розвитку клінічного ефекту [5, 6, 10].

Препарати золота застосовують при переважанні суглобової форми РА середньої тяжкості з накопиченням ексудату в суглобах без ознак місцевої деструкції. Лікування кризанолом починають із пробної дози – 0,5 мл 5 % масляного розчину з інтервалом у сім днів. При хорошій переносимості переходять на уведення 1-2 мл 5 % або 0,5-1 мл 10 % розчину (17-34 мг золота) один раз на тиждень на початку лікування, а згодом – на одну ін'єкцію два-три тиж. протягом 1-1,5 року до досягнення сумарної дози 0,8-1,2 г золота. У разі неефективності першого курсу лікування препаратами золота повторний курс, як правило,

© Л.О. Зуб, С.В. Роборчук, 2015

також малоефективний. Кращі результати зафіксовано при меншій тривалості захворювання. Ауранофін застосовують у таблетках по 0,003 г, добова доза 0,006 г; тривалість лікування – від шести міс. до одного року. Препарат ефективний при РА з помірною активністю за наявності системних проявів у вигляді міокардиту, дифузного інтерстиціального фіброзу легенів, лімфаденопатії, лихоманки, ревматоїдних вузликів. Тривале застосування препаратів золота здатне загальмувати прогресування РА, а в окремих випадках сприяти відновленню кісткової структури, незважаючи на ерозійний процес у кістках. Але депонування частинок золота ініціює запальну реакцію та проліферацію мезангіальних клітин, спричиняє пошкодження фільтраційного бар'єра і підвищення його проникності для білків та клітинних елементів, призводить до спазму судин і зниження ШКФ [1, 2, 3].

У разі прогресування захворювання, неефективності амінохінолінових препаратів і протипоказань до кризотерапії для базисної терапії може бути використано D-пеніциламін середньою добовою дозою 0,3-0,45 г. Ефект здебільшого спостерігається через 8-12 тиж., за його відсутності протягом 4-5 місяців препарат слід відмінити.

Необхідно відмітити, що терапія препаратами золота чи Д-пеніциламіном може призвести до мембранозної нефропатії з вираженою протеїнурією. При цьому розвивається папілярний некроз чи інтерстиціальний нефрит (при використанні анальгетиків, наприклад індометацину), перед розвитком яких спостерігається дегідратація. Можливий також розвиток медикаментозного імунокомплексного гломерулонефриту. При появі протеїнурії та нефротичного синдрому, зниження функції нирок на тлі лікування РА різноманітними препаратами, слід першочергово виключити медикаментозний генез нефропатії з обов'язковою відміною препаратів та призначенням глюкокортикостероїдів коротким курсом при медикаментозному нефротичному синдромі [4, 14].

На сьогодні існує тільки декілька великомасштабних досліджень по оцінці функції нирок і гістологічного ниркового статусу у хворих на РА, ці перспективні дослідження були реалізовані зі старими схемами терапії РА, які не так широко використовуються в даний час. Ці дослідження показали, що мезангіальний проліферативний гломерулонефрит найбільш часто був виявлений при гістологічному дослідженні: 34 % біопсій із 158 японських пацієнтів із РА з порушеннями видільної системи сечових порушень та /або наявністю ниркових дисфункцій і 36 % біопсій нирок із 110 фінських хворих на РА з клінічними проявами захворювань нирок. Мембранозний гломерулонефрит був знайдений в 31 і 17 % пацієнтів з РА в раніше згаданих дослідженнях, проведених в Японії і Фінляндії, відповідно. Виникнення мембранозного гломерулонефриту може бути тісно пов'язаним із застосуванням препаратів золота або D-пеніциламіну в терапії, які широко використовувались, особливо в минулому. Інші причини захворювання нирок у пацієнтів з РА: може бути швидко прогресуючий гломерулонефрит через мікроскопічниий поліангіїт, IgA-нефрит, мінімальні гломерулярні зміни, осередковий проліферативний гломерулонефрит та інтерстиціальний нефрит [11, 17].

Застосовуються також сульфаніламіди (сульфасалазин і салазопіридазин), які призначають по 2,0-3,0 г/доб у чотири прийоми протягом кількох місяців і навіть років при лікуванні РА з вісцеральними проявами, особливо при нефропатії, коли наявність білка в сечі є протипоказанням до лікування препаратами золота і D-пеніциламіном. Сульфопрепарати малотоксичні, їх застосування можливе навіть у період вагітності. Сульфасалазин і салазопіридазин призначають зростаючою дозою від 0,5 до 2,0 г/доб. протягом кількох місяців або років. За відсутності ефекту протягом 2 міс. дозу препаратів підвищують до 3 г/доб. Поступове її підвищення сприяє толерантності до препарату з боку ШКТ.

Цитостатичні імунодепресанти застосовують при системних і вісцеральних проявах РА (особливо множинних), торпідному перебігу процесу, псевдосептичному синдромі, а також за відсутності протипоказань до їхнього використання. Позитивний терапевтичний ефект цих препаратів зумовлений їхньою гальмівною дією на імунні реакції внаслідок пригнічення активності імунокомпетентних клітин. Для лікування хворих на РА використовують дві групи цитостатиків:

– антиметаболіти, що блокують синтез нуклеїнових кислот (метотрексат, азатіоприн);
– алкілувальні препарати, які депонують нуклеопротеїди (циклофосфамід, хлорбутин).

Метотрексат призначають по 7,5-15 мг/тиж. (2,5 мг тричі з перервою в 12 год). Для зниження побічних ефектів препарату використовують фолієву кислоту по 1-2 мг/доб. через 24 год після застосування метотрексату до наступного його прийому.

Азатіоприн початковою добовою дозою 100-150 мг (підтримуюча доза 50 мг) приймають переважно при суглобових проявах РА.

Циклофосфамід застосовують при суглобово-вісцеральній формі РА, починаючи з добової дози 0,05 г; через місяць її підвищують до 0,1-0,15 г, а досягнувши лікувального ефекту (через 1,5-2 міс.) переходять на підтримуючу (0,05-0,1 г/доб) дозу.

Хлорбутин використовують при тяжких, частіше при суглобово-вісцеральних, формах РА добовою дозою 0,01 г.

Для зменшення гостроти перебігу та прогресування захворювання призначають лефлуномід, починаючи зі 100 мг один раз на добу протягом трьох днів із переходом на підтримуючу дозу препарату – 20 мг один раз на добу. За умов поганої переносимості дозу знижують до 10 мг один раз на добу. Лікувальний ефект починає проявлятися через чотири тижні і може посилюватися

протягом 4-6 міс. від початку лікування. Терапію лефлуномідом можна поєднувати з постійним прийомом НПЗП і низьких доз ГКС [2, 4, 7, 16].

Необхідно відмітити, що застосування циклоспорину та його аналогів у хворих на РА з наявністю ХХН не припустиме. Циклоспорин викликає ішемічне тубулярне пошкодження, яке є наслідком вазоконстрикції. Цей тип ураження характеризується зниженням утворення в нирках вазодилататорів, а також зростанням активності ренін та ендотеліну [3, 8].

Метотрексат також здатний спричиняти тубулярну дисфункцію, яка є більш легким варіантом ураження епітелію ниркових канальців і проявляється пошкодженням тих чи інших відділів канальцевого апарату та відповідно порушенням реабсорбції речовин, транспорт яких здійснюється ураженими відділами канальцевого апарату. Також метотрексат спричинює постренальні токсичні ушкодження нирок унаслідок випадіння кристалів лікарських речовин і сечових каменів у просвіті дистальних канальців, що створює механічні перешкоди руху сечі. Осадження кристалів у паренхімі нирок здатне пошкоджувати судинну мережу і викликати порушення ниркового кровотоку. Це сприяє в подальшому формуванню рубців та атрофічно зморщеної нирки.

При вираженій клінічній картині РА (поєднання високої активності, наявності структурних уражень суглобів та виявлення РФ і антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (аЦЦП) у крові) призначають біологічні агенти – лікарські засоби, виготовлені із застосуванням біотехнологій. Вони здійснюють спрямоване блокування ключових ланок запалення за допомогою антитіл або розчинних рецепторів цитокінів, а також інших біологічно активних речовин. Суттєвою відмінністю цієї групи препаратів від базисних є більш потужний та селективний пригнічувальний вплив на синтез різних протизапальних цитокінів [2, 3, 12].

Залежно від напрямку впливу того чи іншого препарату лікування біологічними агентами представлене наступними напрямками:

- В-клітинною терапією: ритуксимаб (анти-CD20), окрелізумаб (анти-CD20), епратузумаб (анти-CD22), белімумаб (анти-BAFF);
- Т-клітинною терапією: ефалізумаб (анти-CD11a), алефасепт (анти-CD-2), абатасепт (анти-CD80/86);
- антицитокіновою терапією: інфліксимаб (антагоніст ФНП-α [анти-ФНП-α]), етанерсепт (анти-ФНП-α), тоцилізумаб (анти-ІЛ-6р), анти-ІЛ-10, анти-ІЛ-17;
- комплементспрямованою терапією: екулізумаб (анти-C5a/C5b-9).
- адалімумаб, етанерсепт), анти-CD20 (ритуксимаб), анти-ІЛ-1 (анакінра), костимуляція за участі CD80, CD86, CD28 – абатасепт [7,11,15,17].

Препарати біологічної терапії здатні зменшувати тяжкість інтерстиціального фіброзу та атрофії ниркових канальців. Результати сучасних великомасштабних досліджень показали, що ритуксимаб, тоцилізумаб, які мають низьку токсичність, можуть бути ефективним варіантом для лікування хворих на РА з ураженням нирок. Виявлено, що ритуксимаб сприяє відновленню порушеної фукції нирок при мембранозній нефропатії [3, 9].

Надзвичайно цікавою є інформація про позитивний ефект інфліксимабу при вторинному амілоїдозі нирок на тлі РА, хоча залишається невиясненим питання, чи впливає препарат безпосередньо на тканинні відкладання амілоїду [6, 7, 15].

Виражена протизапальна та імуносупресивна дія кортикостероїдів дає змогу розглядати їх як засіб протизапальної та базисної терапії, що передбачає комплекс лікувальних заходів, спрямованих на основні патогенетичні ланки РА. Препарати цієї групи інгібують як цитокіни, так і індуцибельну (прозапальну) форму ЦОГ. У результаті цього вони чинять швидку, виражену протизапальну та знеболювальну дію, сприяють збереженню функціональної активності, а також сповільнюють структурне ураження суглобів. Інгібуюча дія ГКС на цитокіни призводить до пригнічення вироблення гострофазових реактантів, підвищення рівня гемоглобіну, нормалізації температури, зменшення загальної слабкості, підвищення апетиту [11, 17].

До показань для призначення кортикостероїдів хворим на РА слід віднести: високу активність патологічного процесу; неефективність НПЗП; суглобово-вісцеральну форму РА з гарячковим синдромом, нефритом, кардитом, серозитами; швидко прогресуючий перебіг захворювання з множинним ураженням суглобів. Це значить, що за відсутності склеротичних змін у нирках хворих на ХХН на тлі РА, кортикостероїди можна з успіхом використовувати для лікування таких пацієнтів. За наявності фокально-сегментарного гломерулосклерозу застосування даної групи препаратів показане тільки при неможливості терапевтичної заміни [2, 4, 13].

Відповідно до прийнятої на даний час стратегії лікування РА, ГКС використовують, головним чином, як «міст-терапію», призначаючи їх при високій активності захворювання на кілька місяців до настання ефекту від БП з подальшим поступовим зниженням дози аж до її відміни. У цей період їх можна застосовувати внутрішньосуглобово, внутрішньом'язово або per os (в останньому випадку – залежно від вихідної активності захворювання дозою 2,5-15 мг на день у перерахунку на преднізолон). Відносно безпечною в плані розвитку побічних ефектів вважається добова доза преднізолону $\leq$ 7,5 мг – традиційно прийнятий фізіологічний поріг.

Хворим із наявністю ХХН з нефротичним синдромом на тлі РА рекомендується призначати преднізолон початковою дозою 40-60 мг/добу.

ГКС не повинні застосовуватися як єдиний компонент лікування РА, хоча для певної части-

ни хворих (зазвичай це люди літнього віку) з неефективністю чи непереносимістю всіх БП це може стати неминучим. Хворим на РА з метою імуномодуляції рекомендовано застосування інтерферонів, що стимулюють фагоцитоз, підвищують активність нативних клітин-кілерів, пригнічують проліферацію лімфоцитів. Реаферон призначають за такою схемою: 1 млн МО через добу протягом 1 міс., а потім по 1-2 млн МО на тиждень протягом 3-6 міс. Проте застосування даної групи препаратів при наявності ХХН викликає багато протиріч [3, 5, 10].

Новим напрямом у лікуванні хворих на РА є застосування методу системної ензимотерапії, що ґрунтується на кооперативній комплексній терапевтичній дії цілеспрямовано створених сумішей гідролітичних ферментів рослинного та тваринного походження. Ферментні суміші, що складаються переважно з протеаз, характеризуються протизапальною, протинабряковою та імуномодулюючою дією, що особливо важливо на перших стадіях захворювання для запобігання фіброзним змінам у суглобі. Необхідно вказати, що системна ензимотерапія на сьогодні не знайшла широкого застосування за наявності ХХН.

Як патогенетичний та симптоматичний засіб, НПЗП сьогодні широко застосовується для лікування РА. НПЗП – лікарські засоби різної хімічної структури з протизапальною, анальгезуючою, жарознижувальною та антитромбоцитарною дією. При цьому вони не мають наркогенного потенціалу і здійснюють вплив на весь спектр основних клінічних симптомів, характерних для ревматичних захворювань.

Анальгезуючий ефект НПЗП є перш за все наслідком їх протизапальної дії, тобто пов’язаний, з одного боку, зі зменшенням утворення медіаторів запалення, які проявляють властивості алгогенних речовин (кінінів, простагландинів, цитокінів, нейропептидів та ін.), а з іншого – зі зменшенням набряку тканин у вогнищі запалення та послабленням механічного стиснення ноцицепторів у ньому.

Ключовим моментом у протизапальній дії НПЗП є інгібування ними ЦОГ – ферменту, що регулює біотрансформацію арахідонової кислоти в простагландини, простациклін і тромбоксан. Ідентифіковано дві основні ізоформи ЦОГ – ЦОГ-1 і ЦОГ-2. Ці ізоферменти відіграють різну (хоча й перехресну) роль у регуляції багатьох фізіологічних, адаптаційних і патофізіологічних процесів, що відбуваються в організмі людини [15, 17].

У тканинах організму міститься ЦОГ-1 – фермент, який регулює синтез простагландинів, що захищають від ушкодження слизову оболонку травного тракту та нирок. Саме інгібіцією цієї ізоформи пояснюють характерні побічні реакції з боку ШКТ, що спостерігаються при терапії НПЗП. У нормі концентрація ЦОГ-2 у тканинах дуже низька; різке підвищення активності цієї ізоформи ферменту виявляють у вогнищі запалення. При цьому ЦОГ-2 відіграє важливу роль у синтезі простагландинів із прозапальною активністю. На сьогоднішній день також відомо, що ЦОГ-2 – це «структурний» фермент у тканинах мозку, нирок, кісток та ін. Як ЦОГ-1, так і ЦОГ-2 каталізують синтез простагландинів із арахідонової кислоти, які беруть участь у роботі ЦНС, імунної, серцево-судинної, травної, репродуктивної та інших систем організму.

Тому залежно від селективності відносно різних форм ЦОГ була ухвалена наступна класифікація НПЗП (Frolish J., 1997):

– неселективні інгібітори ЦОГ (диклофенак, ібупрофен та ін.);
– селективні інгібітори ЦОГ-1 (низькі дози ацетилсаліцилової кислоти);
– переважно селективні інгібітори ЦОГ-2 (німесулід, мелоксикам та ін.);
– високоселективні (специфічні) інгібітори ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб та ін.).

В ієрархії класичних НПЗП за протизапальним і знеболювальним ефектом лідером, безумовно, є диклофенак натрію – золотий стандарт при лікуванні ревматичних захворювань, зокрема РА [3, 16].

Наклофен – це НПЗП із вираженим протизапальним, анальгетичним та жарознижувальним ефектом. Механізм дії пов'язаний з інгібуванням ЦОГ і порушенням внаслідок цього синтезу простагландинів. Блокуючи синтез простагландинів, Наклофен усуває або значною мірою знижує ступінь вираженості симптомів запалення. Диклофенак знижує індуковану простагландинами підвищену чутливість нервових закінчень до механічних подразників і біологічно активних речовин, які утворюються у вогнищі запалення. Препарат сприяє зниженню температури тіла, запобігаючи дії простагландинів на гіпоталамічну ділянку – центр терморегуляції; знижує концентрацію простагландинів у менструальній крові та інтенсивність болю при первинній дисменореї. Під час лікування диклофенаком знижується концентрація простагландинів у сечі, слизовій оболонці шлунка та синовіальній рідині. При лікуванні РА препарат інтенсивно проникає в порожнину суглобів, зменшує біль у спокої і при русі, сприяє збільшенню обсягу рухів в уражених суглобах, зменшує ранкову скутість та набряклість суглобів.

На жаль, існування різних фармацевтичних форм диклофенаку не виключає можливості виникнення проявів системних побічних реакцій. Здатність НПЗП блокувати синтез захисних простагландинів у слизовій оболонці шлунка іноді зумовлює розвиток виразок, ерозій та шлунково-кишкових кровотеч та уражень нирок [11, 15].

За даними сучасної літератури, у 12 % хворих із суглобовим синдромом, які постійно використовують НПЗП, виявляються рентгенологічні ознаки папілярного некрозу нирок, у 24 % – підвищений рівень креатиніну. У хворих на РА, що регулярно застосовували НПЗП, при посмертному секційному дослідженні виявляються ознаки

некрозу сосочків нирок у 18-57 % випадків. Слід зазначити , що автоімунне ураження нирок при РА підвищує чутливість нирок та їх вразливість до нефротоксичності НПЗП. У хворих на РА літнього віку ризик НПЗП-індукованої нефропатії зростає. При регулярному застосуванні НПЗП ризик виникнення хронічної ниркової недостатності зростає вдвічі. За умови відміни їх прийому можливе відновлення функції нирок [1, 2, 4, 17].

На жаль, точну частоту НПЗП-індукованої нефропатії не вдається визначити: своєчасній діагностиці даного ураження нирок перешкоджає тривалий латентний період, неспецифічність та багатогранність клінічної картини. НПЗП-нефропатія може призводити до гострої ниркової недостатності. Вважають, що в 1 % хворих на РА виникає НПЗП-індукована гостра ниркова недостатність, розвивається , зазвичай, на 2-3-й день прийому препаратів. Часто вона розвивається при прийомі НПЗП на тлі вже існуючої недіагностованої хронічної хвороби нирок. Механізм її виникнення- поєднання токсичного, імуноалергічного та гемодинаміного ураження ниркової паренхіми [2, 9].

НПЗП також володіють прямою токсичною дією на клітини ниркових канальців: спричинюють пошкодження та руйнацію клітин епітелію канальців, десквамацію їх у просвіт канальців, накопичення їх із подальшим закупоренням канальців – виникає гострий тубулярний некроз. Наслідком є підвищення гідростатичного опору в канальцях та зниження швидкості клубочкової фільтрації [10, 13, 17].

Встановлено, що НПЗП із властивостями кислот (диклофенак, ібупрофен, індометацин, ацетилсаліцилова кислота тощо) можуть інгібувати окиснювальне фосфорилювання в мітохондріях. У свою чергу,селективні інгібітори ЦОГ-2 практично не впливають на процеси тканинного дихання.

У процесі метаболізму НПЗП утворюються вільні радикали кисню і продукти пероксидації ліпідів. При недостатності антиоксидантного захисту відбувається руйнування клітинних мембран, порушення тканинного дихання і синтезу енергії, спричинюючи загибель клітин. Велика кількість жирових включень у цитоплазмі інтерстиціальних клітин мозкового шару нирок роблять їх ідеальним субстратом для інтенсивного перекисного окиснення ліпідів. Джерелом активних форм кисню може бути цитохром Р450. Дані патологічні зміни характерні для дії диклофенаку, фенопрофену і інших НПЗП. Активні форми кисню і пероксиди жирних кислот спричиняють окиснення відновленого глутатіону і накопичення окисненої його форми. Зміни глутатіонової редокс-системи є пусковим моментом апоптозу , а при високій інтенсивності оксидативного стресу призводить до некрозу клітин [9, 16].

Частим проявом НПЗП- нефротоксичності є папілярний некроз нирок , який призводить до хронічної ниркової недостатності. В основі даного ураження лежить здатність препаратів вибірково накопичуватися в нирковій папілярній тканині, де їх вміст вище рівня в крові в 3-14 разів. Такі препарати, як ацетамінофен і його метаболіти, концентруючись у сосочковому шарі, зв'язуються з макромолекулами, що містять сульфгідрильні групи , порушують їх функцію, виснажують запаси відновленого глутатіону, тим самим спричиняють оксидативний стрес. Дані зміни призводять до розвитку некрозу сосочків нирок. Можливість спричиняти некрози сосочків нирок виявлена як у інгібіторів ЦОГ-1, так і в інгібіторів ЦОГ- 2. Ознакою тубулярного некрозу є екскреція із сечею папілярних антигенів,які є обривками ниркових сосочків. НПЗП часто спричинюють інтерстиціальний нефрит. Крім НПЗП, клітини інтерстицію нирок можуть пошкоджуватися прийомом нефротоксичних антибіотиків (пеніцилін, ампіцилін, цефалоспорини), циметидину. За даними науковців США, хронічний інтерстиціальний нефрит внаслідок вживання нефротоксичних препаратів становить 15-30 % всіх випадків хронічної ниркової недостатності. Дана патологія розвивається в результаті реакції гіперчутливості до НПЗП, не залежить від дози і характеризується запальною реакцією інтерстицію. Макрофаги і Т- лімфоцити, виділяючи цитокіни та інші медіатори запалення, призводять до некрозу і апоптозу клітин інтерстицію і епітелію канальців, це спричиняє до порушення реабсорбції білка і натрію, розвитку набряків і протеїнурії. Як правило, клінічна картина ураження нирок з'являється через декілька тижнів після початку прийому препарату і проявляється помірним або вираженим нефротичним синдромом [11, 14, 17].

Інтерстиціальний нефрит зазвичай спричиняють класичні НПЗП - напроксен, ібупрофен, диклофенак натрію, суліндак, однак, подібні випадки зареєстровані вже і при використанні набуметону і німесуліду. Інтерстиціальний нефрит частіше розвивається через 2-18 міс. безперервного прийому НПЗП. Відміна препарату призводить до нормалізації функції нирок, хоча в окремих випадках необхідне застосування гормональної терапії або гемодіалізу [13, 16].

Необхідно зазначити, що циклоспорин, такролімус та НПЗП можуть спричинити преренальну азотемію. Преренальна недостатність нирок найчастіше виникає в пацієнтів зі зниженим нирковим кровотоком. Оскільки функціональна здатність нирок залишається в межах норми, а погіршується лише їх кровопостачання, то нирка реагує на зниження перфузії більш інтенсивною реабсорбцією води та іонів натрію в канальцях, що призводить до затримки води і зростання об’єму циркулюючої крові (ОЦК). Такий тип порушень супроводжується зменшенням об’єму виділеної сечі та зниженням елімінації натрію із сечею при високому осмотичному тиску сечі (понад 450 мОсм/кг). Більш значне підвищення рівня сечовини порівняно з креатиніном зумовлене не лише зниженням ШКФ, але й посиленням канальцевої реабсорбції сечовини [12, 15, 17].

Найнебезпечнішими ефектами НПЗП, пов'язаними з гальмуванням продукції простагландинів у нирках, є зниження ШКФ та порушення водно-мінерального балансу. Ці ефекти селективних та неселективних НПЗП неодноразово було підтверджено як в експериментальних, так і в клінічних дослідженнях [2, 5, 17].

Підсумовуючи все зазначене вище, можна із впевненістю сказати, що сучасний лікар має достатній арсенал лікарських засобів, які при правильному призначенні здатні істотно покращити стан хворих на РА та сповільнити прогресування цієї недуги. Проте при неправильному їх використанні за наявності супутньої патології нирок, більшість із перелічених в огляді препаратів може спричинити розвиток незворотніх патологічних змін у нирках.

Література

1. Балабанова Р. Ревматоидный артрит: диагностика, лечение / Р. Балабанова // Врач. – 2012. – № 5. – С. 6-9.
2. Насонов Е.Л. Клинические рекомендации. Ревматология / Е.Л. Насонов; под ред. Е.Л. Насонова. – Москва, 2008. – 288 с.
3. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 376 с.
4. Овчинникова Л.К. Ревматоидный артрит / Л.К. Овчинникова, Е.А. Овчинникова // Росс. аптеки. – 2009. – № 5. – С. 20-21.
5. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial / Y.P. Goekoop-Ruiterman, J.K. de Vries-Bouwstra, C.F. Allaart [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2007. – Vol. 146. – P. 406-415.
6. Difficulty measuring methotrexate in a patient with high-dose methotrexate-induced nephrotoxicity / M.R. Al-Turkmani, T. Law, A. Narla [et al.] // Clin. Chem. – 2010. – Vol. 56, № 12. – P. 1792-1794.
7. Effects of abatacept in patients with methotrexate–resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial / J.M. Kremer, H.K. Genant, L.W. Moreland [et al.] // Ann. Intern .Med. – 2006. – № 144. – P. 865-876.
8. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis / J.R. Kirwan, J.W. Bijlsma, M. Boers [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2007.
9. Effectiveness of etanercept vs cyclophosphamide as treatment for patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis/T. Nakamura, S. Higashi, K. Tomoda [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2012. – Vol. 51. – P. 2064-2069.
10. First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis // By the Latin American Rheumatology Associations of the Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR) and the Grupo Latinoamericano de Estudio de Artritis Reumatoide (GLADAR) // Rheumatology . – 2006. – Vol. 45. – P. 117-122.
11. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis / M.C. Kapetanovich, T. Saxne, A. Sjoholm [et al.] // Rheumatol. – 2006. – Vol. 45. – P. 106-111.
12. Nixon R. The efficacy of inhibiting tumour necrosis factor alpha and interleukin 1 in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis and adjusted indirect comparisons / R. Nixon, N. Bansback, A. Brennan // Rheumatology (Oxford). – 2007. – Vol. 46. – P. 1140-1147.
13. O'Shea J. Back to the future: oral targeted therapy for RA and other autoimmune diseases / J. O'Shea, A. Laurence, I. McInnes // Nature Reviews Rheumatology. – 2013. – Vol. 9. – P. 173-182.
14. Pisetsky D.S. Advances in the treatment of inflammatory arthritis / D.S. Pisetsky, M.M. Ward // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2012. – Vol. 26, № 2. – P. 251-261.
15. Treatment of very early rheumatoid arthritis with symptomatic therapy, disease modifying antirheumatic drugs, or biologic agents. A cost-effectiveness analysis / A. Finckh, N. Bansback, C.A. Marra [et al.] // Ann Intern Med. – 2009. – Vol. 151. – P. 612-621.
16. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis / L.T. Jacobsson, C. Turesson, J.A. Nilsson [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2007. – Vol. 66. – P. 670-675.
17. Wolfe F. Duration of Use of Anti-TNF Therapy in Rheumatoid Arthritis F. Wolfe, K. Michaud [Presented at the 2007 American College of Rheumatology Scientific Meeting], (Boston, 10-11 November 2007) // Arthritis Rheum. – 2007. – P. S403.

ОСОБЕННОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ВЛИЯНИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ И БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА НА СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК

Л.А. Зуб, С.В. Роборчук

Резюме. В статье представлено современные данные о влиянии патогенетической и базисной терапии ревматоидного артрита на состояние почек.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, почки, базисная терапия, патогенетическая терапия.

FEATURES OF MEDICAMENTOUS INFLUENCE OF PATOGENETIC AND BASIC THERAPY OF RHEUMATOID ARTHRITIS ON THE CONDITION OF KIDNEYS

L.A. Zub, S. V. Roborchuk

Abstract. The article presents modern data on influence of pathogenetic and basic therapy of rheumatoid arthritis on the condition of kidneys.

Key words. Rheumatoid arthritis, kidneys, basic therapy, pathogenetic therapy.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І. Волошин

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 3 (75). – P. 231-236

Надійшла до редакції 08.05.2015 року

© Л.О. Зуб, С.В. Роборчук, 2015