

Клініка сучасної ревматології,
Київ

Ключові слова: НПЗП, ХХН,
біль, диклофенак.

ЗАСТОСУВАННЯ НПЗП ПРИ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ НИРОК: ДОЦІЛЬНІСТЬ ТА УПРАВЛІННЯ ПРОФІЛЕМ БЕЗПЕКИ

*Хронічна хвороба нирок (ХХН) часто супроводжується розвитком болювого синдрому різної етіології. Біль може бути ішемічним, скелетно-м'язовим, нейропатичним або викликаний остеодистрофією нирок. Залежно від причини розвитку болювого синдрому необхідно підбрати оптимальний засіб для його купірування. На жаль, часто пацієнти з ХХН не отримують належного лікування з приводу болювого синдрому через застереження щодо погіршення перебігу їх основного захворювання. **Методи.** Проведено огляд літератури та наведено відомості щодо можливих ризиків застосування різних нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). **Результати та обговорення.** У даному огляді розглянуті можливі підходи щодо купірування болювого синдрому у пацієнтів з ХХН та підходи, спрямовані на оптимізацію профілю безпеки обраної терапії. **Висновки.** Диклофенак з коротшим періодом напіввиведення заслуговує на увагу при ХХН разом із корекцією дози.*

Біль є одним із найпоширеніших симптомів у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН), що впливає на якість життя і зазвичай не лікується належним чином [1, 2]. Розлад пов'язаний із прогресуючою та поступовою втратою функції нирок, що може призвести до термінальної стадії ниркової недостатності [3]. Відповідно до літературних даних у 70% пацієнтів із ХХН відмічають біль різної вираженості [4, 5]. Крім того, пацієнти з ХХН та супутніми захворюваннями можуть піддаватися хірургічним процедурам, які потребують ефективного лікування болю. Біль, що виникає у пацієнтів, відрізняється за ступенем вираженості та різновидом. Ці аспекти необхідно враховувати в ході вибору методу управління болювим синдромом у пацієнтів з ХХН [6]. Складний характер патології, супутні захворювання та супутні фактори ризику ускладнюють вибір відповідного анальгетичного препарату для цих пацієнтів. У цьому огляді обговорюватимуться шляхи лікування болю у пацієнтів із ХХН, потенційна роль диклофенаку в контролі болю та підходи щодо зниження ризиків ускладнень при його застосуванні. Наукова література демонструє суперечливі результати щодо впливу нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) на болювий статус захворювання [7]. Це могло бути пов'язано головним чином з їх зосередженістю на пізніх стадіях ХХН та частково через обмеження в методології досліджень. Огляд має на меті оцінити проблеми, пов'язані з лікуванням болю у пацієнтів із ХХН, та розглянути можливість диклофенаку як прийнятної альтернативи [8].

Хронічна хвороба нирок (ХХН) визнана однією з провідних проблем у сфері охорони здоров'я

у всьому світі. Загальна оцінка поширеності ХХН становить 13,4% (11,7–15,1%), а кількість пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності оцінюється на рівні 5–7 млн осіб. Статистичні дані свідчать, що в Україні щорічно збільшується кількість пацієнтів з ХХН, у тому числі з V стадією, а також число пацієнтів, які потребують гемодіалізу. Темпи приросту кількості пацієнтів із ХХН становлять в середньому 7% на рік і суттєво випереджають цей показник в інших країнах [9]. Через вплив на серцево-судинні ризики та ризик розвитку термінальної стадії ниркової недостатності ХХН безпосередньо впливає на глобальний тягар захворюваності та смертності у всьому світі. Глобальне зростання захворюваності в основному зумовлено збільшенням поширеності цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, ожиріння та старінням населення [10].

При ХХН біль може бути пов'язаний із різними факторами, і залежно від причин розвитку болювого синдрому буде відрізнятися і лікування, спрямоване на його купірування. Тип болю може бути ішемічним, скелетно-м'язовим, нейропатичним або викликаним остеодистрофією нирок [11]. Davison's та співавтори (2003) припускає, що скелетно-м'язовий біль поширений у більше ніж половини пацієнтів за інтенсивністю дорівнює нейропатичному та ішемічному болю; 75% пацієнтів відзначають неадекватне лікування болювого синдрому [12]. Крім того, супутні захворювання, такі як цукровий діабет і захворювання периферичних судин, ще більше посилюють біль через прогресуючу периферичну нейропатію, діабетичну остеоартропатію (стопа Шарко) або переміжну кульгавість.

Близько 37–50% пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, відчувають хронічний біль, з яких у 82% відмічають біль помірної або сильної інтенсивності. Біль у пацієнтів літнього віку, які перебувають на діалізі, розглядається як більш складний для купірування. Він поширений у 42% пацієнтів, які отримували діаліз. Як правило, біль у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, буває різної етіології, і головною причиною є скелетно-м'язовий біль [12, 13]. Кількісний аналіз різної етіології показав, що про скелетно-м'язовий біль повідомляли 54% пацієнтів, судомний біль виникав у 43%, головний біль — у 19% і біль у грудях — у 10% пацієнтів [14].

Згідно зі схемою поетапної боротьби з болем ВООЗ, НПЗП/неопіоїдні препарати є першою лінією лікування болю у пацієнтів із ХХН [15, 16]. При тяжкому перебігу ХХН, на додаток до анальгетиків, незважаючи на серйозні занепокоєння з приводу розвитку залежності та побічних ефектів, розглядають опіоїди, але з надзвичайною обережністю [15, 16]. Дані сучасної літератури дають змогу припустити, що НПЗП не є єдиною причиною прогресування ниркової недостатності [17]. Для будь-якого класу анальгетиків, які розглядаються для застосування протягом тривалого терміну при кумулятивних високих дозах, існує потенційний компроміс між балансуванням користі та небажаних побічних ефектів [18].

Ацетамінофен є анальгетиком та антипіретиком із групи анілідів, який не впливає або майже не впливає на запалення. Через спосіб виведення він рекомендований пацієнтам із ХХН. Ацетамінофен може бути використаний для лікування пацієнтів із тяжкою ХХН з помірним або слабким болем, і його вплив на ХХН є дискусійним [19]. Дослідження свідчать про наявний прямий зв'язок між розвитком ХХН та прийомом ацетамінофену [20, 21, 22]. Некроз печінки, спричинений ацетамінофеном, добре вивчений, а передозування ацетамінофену може призвести до розвитку печінкової та ниркової недостатності [23, 24].

Опіоїди розглядають для усунення болю лише тоді, коли інші альтернативи виявилися неадекватними. Усі рекомендації підкреслюють ймовірність потенційного зловживання цими препаратами при тривалому застосуванні для лікування хронічного болю [25]. Крім того, більшість опіоїдів піддаються печінковій біотрансформації та виділяються переважно нирками. Токсичний вплив опіоїдних препаратів та їх метаболітів часто проявляється вже через 48 год і потребує повторної оцінки кожні 24–48 год лікування [26]. Особливо у пацієнтів із ХХН накопичення опіоїдів та їх токсичних метаболітів викликає серйозне занепокоєння, оскільки це може призвести до тяжких ускладнень [27, 28, 29]. Тому необхідний ретельний моніторинг функції нирок.

НОВИЙ ПОГЛЯД НА ЗАСТОСУВАННЯ НПЗП У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХХН

Часто лікарі вважають шкідливим тривале застосування НПЗП у пацієнтів із ХХН. Рівень нефротоксичності НПЗП у пацієнтів із ХХН пов'язаний з таки-

ми факторами, як тяжкість основного захворювання, супутні патології та поліпрагмазія. Більше того, здебільшого епідеміологічні дослідження мали недоліки щодо стратифікації за стадією ХХН або виключення тяжкої ХХН [30].

Наразі заперечується значний зв'язок між прийомом НПЗП та прогресуванням ХХН до помірних та тяжких випадків. Огляд, який підсумовує результати з 768 статей, показав, що НПЗП, які призначаються в звичайних дозах, добре переносяться. Тоді як високі дози та тривале застосування НПЗП можуть бути одним із факторів ризику прогресування ХХН [7]. Це свідчить про те, що якщо немає протипоказань до застосування таких препаратів, як диклофенак з коротким періодом напіввиведення з плазми крові (2 год) у звичайних дозах, то їх призначення не потрібно суворо уникати навіть у випадку пацієнтів із помірною та тяжкою ХХН [8]. НПЗП тривалої дії (мелоксикам, піроксикам) з періодом напіввиведення >12 год можуть пригнічувати ниркові судинорозширювальні простагландини, тому їх призначення слід уникати, щоб запобігти значному зниженню швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [7]. Відповідно, диклофенак з коротким періодом напіввиведення може бути варіантом вибору для пацієнтів із ХХН [31, 32, 33, 34]. У цьому випадку нижча доза буде більш прийнятною, оскільки вона зумовлює низький ризик розвитку гострого інтерстиціального нефриту у пацієнтів із ШКФ <30 мл/хв/1,73 м², коли діаліз не потрібен. Крім того, більша тривалість застосування диклофенаку може бути розглянута у вищезазначених пацієнтів на фоні регулярного моніторингу функції нирок. У пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, застосування НПЗП також може бути прийнятним у поєднанні з регулярним моніторингом [18, 30, 31, 32, 33, 34, 35].

Наведені вище дані свідчать про те, що обережне застосування НПЗП та регулярний моніторинг функції нирок можуть сприяти ефективному знеболюванню у пацієнтів із ХХН [18, 35]. Тому відповідальна стратегія боротьби з болем у пацієнтів із ХХН передбачала б ретельний вибір відповідних анальгетиків та НПЗП у низьких дозах протягом короткого терміну застосування.

Різні класи НПЗП включають препарати, які можуть селективно пригнічувати ферменти циклооксигенази (ЦОГ), тобто ЦОГ-1 або ЦОГ-2 або обидва, що визначає їх різні ефективність та спектр побічних ефектів. Дослідження продемонстрували важливу роль ЦОГ-1 і ЦОГ-2 у гомеостазі нирок. Оскільки ЦОГ-2 виявляється в тканинах головного мозку, нирок і кишечнику, застосування селективних інгібіторів ЦОГ-2 пов'язане з розвитком серйозних несприятливих наслідків з боку нирок [36]. Це привертає увагу до неселективних НПЗП, таких як диклофенак.

Диклофенак чинить знеболювальну, протизапальну та жарознижувальну дію. Хороша переносимість диклофенаку пояснюється тим, що він є потужним інгібітором ЦОГ-2, зберігаючи аналогічну активність, що й деякі інші популярні неселективні НПЗП [37, 38]. У дослідженні *in vitro* селективно

кількісно визначили та порівняли утворення ЦОГ-2-залежного PGE₂ моноцитами з кінцевим продуктом ЦОГ-1-залежного шляху утворення тромбоксану A₂ (TXB₂) тромбоцитами [39, 40]. Отримані результати продемонстрували, що диклофенак інгібує фермент ЦОГ-2 ефективніше, ніж ЦОГ-1 (табл. 1). Ця пригнічувальна дія була порівнянна з такою цеlexоксиду, потужного інгібітора ЦОГ-2. Табл. 1 демонструє, що збалансоване та оптимальне співвідношення ефективності щодо інгібування ЦОГ-2/ЦОГ-1 ставить диклофенак в інший контекст з точки зору переносимості, збалансованої з потужною ефективністю.

Таблиця 1

Інгібуюча дія НПЗП щодо ферментів ЦОГ-1 та ЦОГ-2

НПЗП	IC ₅₀ для ЦОГ-1	IC ₅₀ для ЦОГ-2	Співвідношення (ЦОГ-2:ЦОГ-1)	References
Целекоксид	30 μM	50 nM	600:1 300:1	[39, 41] [43] [44]
Індометацин	0,42 μM 0,08 μM	2,75 μM 1 μM	1:7 1:12	[39, 41] [44]
Диклофенак	0,06 μM 0,01 μM	0,4 μM 0,03 μM	7:1 3:1	[39, 41] [42, 45]

IC – інгібуюча концентрація. Адаптовано за 39, 41–45.

ФАРМАКОКІНЕТИЧНИЙ ПРОФІЛЬ ДИКЛОФЕНАКУ У ХВОРИХ НА ХХН

Диклофенак має короткий період напіввиведення, який становить 2 год, і швидко виводиться з організму (середній період напіввиведення 1,2–1,8 год) [31, 32, 33, 34]. Диклофенак метаболізується у глюкуронідні та сульфатні кон'югати та виводиться із сечею та жовчю. Мінімальна кількість диклофенаку (~1%) залишається незміненою і екскретується через нирки [45]. Оскільки ниркова екскреція не є основним шляхом виведення, навантаження на нирки, пов'язане з прийомом диклофенаку, не викликає серйозного занепокоєння. Тому диклофенак у стандартній дозі може добре переноситися пацієнтами з порушенням функції нирок без інших протипоказань [8].

Диклофенак може дифундувати у синовіальну рідину та з неї. Диклофенак, що належить до НПЗП, які є похідними оцтової кислоти, добре зв'язується з білками плазми крові, такими як альбумін. Диклофенак концентрується в системному кровообігу та в місцях запальної реакції. Запалені тканини створюють слабкокисло середовище, що зменшує взаємодію диклофенаку з білками плазми крові. Отже, підвищується концентрація незв'язаного диклофенаку, який може легко дифундувати у внутрішньоклітинні простори та чинити таргетну дію [46,47]. Залежно від градієнта концентрації дифузія в суглоб відбувається, коли рівні в плазмі крові вищі, ніж у синовіальній рідині. Унікальний рK_a диклофенаку забезпечує більш високу стійку доступність у місці запалення (синовіальна рідина), ніж у плазмі крові. Наприклад, диклофенак натрію можна виявити в синовіальній рідині протягом 11 год після перорального прийому 50 мг диклофенаку у формі

таблеток, вкритих кишково-розчинною оболонкою, і до 25 год після прийому 100 мг диклофенаку у формі таблеток з повільним вивільненням діючої речовини [48,49]. Така персистенція в місці запалення та інгібування ферментів ЦОГ-2 у клітинах запалення сприяє тривалому терапевтичному ефекту. Застосування високих доз може подовжити фармакодинамічний період напіввиведення, що сприяє подовженню ефекту [50]. Терапевтичний ефект диклофенаку проявляється у зниженні рівня PGE₂ в синовіальній рідині та рівнів запальних цитокінів [51, 52].

ДОЗУВАННЯ ДИКЛОФЕНАКУ ПОРІВНЯНО З ІНШИМИ НПЗП

Значення IC₅₀ диклофенаку (див. табл. 1) роблять його ефективним навіть при нижчих дозах. Згідно з дослідженням ефективність застосування диклофенаку в дозі 150 мг була аналогічна такій при застосуванні напроксену 500 мг і викликала менше побічних реакцій порівняно з більшістю інших НПЗП, що вивчалися [53]. Відповідно до результатів досліджень серед різних НПЗП індометацин чинив найбільший вплив на ШКФ [51].

Продемонстровано, що диклофенак натрію ефективніший, ніж ібупрофен, і навіть у дозах 12,5 мг він настільки ж ефективний, як і парацетамол 500 мг [53, 54, 55]. Крім того, з появою швидкодіючої формули диклофенак калію демонструє прискорене всмоктування, швидке полегшення і потребує значно нижчої дози. Хімічна відмінність між диклофенаком як похідним оцтової кислоти та ібупрофеном як похідним пропіонової кислоти пояснює більшу здатність диклофенаку зв'язуватися з білками плазми крові. Тому диклофенак вважається добре переносимою альтернативою для лікування болю та запалення [56].

ПЕРЕНОСИМІСТЬ ДИКЛОФЕНАКУ

Диклофенак протипоказаний пацієнтам з відомою гіперчутливістю (наприклад анафілактичні реакції та тяжкі шкірні реакції), з бронхіальною астмою, кропив'ячкою або іншими алергічними реакціями в анамнезі після прийому ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗП. Тривале застосування диклофенаку може призвести до ниркового папілярного некрозу. У чутливих пацієнтів вплив НПЗП на ниркові простагландини після введення може викликати дозозалежну побічну реакцію. Шлунково-кишкові ускладнення є найбільш поширеними побічними ефектами при застосуванні НПЗП, включаючи диклофенак. Застереження щодо безпеки, пов'язані із застосуванням диклофенаку, включають серцево-судинні тромботичні явища, шлунково-кишкові кровотечі, виразки та перфорації, гепатотоксичність, ниркову токсичність та гіперкаліємію. Рекомендується вводити диклофенак у найнижчій ефективній дозі протягом мінімально необхідного періоду; варто підкреслити, що диклофенак протипоказаний пацієнтам з ШКФ <15 мл/хв/1,73 м² [8].

ФОРМИ ВИПУСКУ ДИКЛОФЕНАКУ

Форми випуску диклофенаку натрію з уповільненим і пролонгованим вивільненням спочатку були розроблені для зниження дози при збереженні ефективності та покращення переносимості, особливо при лікуванні хронічного болю [57, 58]. Нові лікарські засоби, що складаються з калієвої солі диклофенаку, характеризуються швидшим всмоктуванням і швидким початком дії щодо полегшення болю. Різні фармацевтичні вдосконалення рецептур диклофенаку пропонують додаткову перевагу корекції дози. До них належать таблетки з негайним вивільненням, м'які гелеві капсули, наповнені рідиною, і порошок для приготування перорального розчину [59, 60]. У **табл. 2** наведено ключові переваги щодо ролі диклофенаку при ХХН.

Таблиця 2

Основні переваги щодо застосування диклофенаку при ХХН

Диклофенак є одночасно інгібітором ЦОГ-1 і ЦОГ-2 з вищою ефективністю проти ЦОГ-2
Лише близько 1% диклофенаку не метаболізується та виділяється нирками
Диклофенак дифундує в синовіальну рідину та з неї Фармакокінетичні властивості, включаючи короткий період напіввиведення з плазми крові
IC ₅₀ і тривала дія однієї дози робить диклофенак одним із потужних НПЗП
Наявність великої різноманітності форм випуску (різні рецептури швидкої дії, різні дози диклофенаку натрію, вкритого кишково-розчинною оболонкою, та форми уповільненого вивільнення) роблять його зручнішим для пацієнтів
Порушення функції нирок при застосуванні НПЗП та диклофенаку не пов'язане лише з цими препаратами, а має відношення до основних захворювань пацієнта та стану функції нирок
Диклофенак може добре переноситися пацієнтами з нирковою недостатністю при застосуванні в найнижчій ефективній дозі протягом найкоротшого періоду прийому

ПРОБЛЕМИ В ЛІКУВАННІ БОЛЮ ПРИ ХХН

Такі проблеми, як супутні захворювання, що призводять до поліпрагмазії, літній вік та знижена ШКФ через вплив фармакокінетики лікарських засобів, створюють проблеми у належному лікуванні при болю. Деякі проблеми включають підвищений ризик токсичності, невиправдану взаємодію між лікарськими засобами та несприятливі ефекти анальгетиків. Іноді симптоми уремії плутають з побічними ефектами анальгетиків, що призводить до невиправданої відміни знеболювальних препаратів.

Іншою проблемою є неадекватна оцінка болю з боку медичних працівників. Ступінь і серйозність проблеми, здається, менш усвідомлюються постачальниками медичних послуг, головним чином через обмежену підготовку та знання щодо зміненої фармакокінетики у пацієнтів із ХХН [4, 11].

Враховуючи необхідність лікування болю у пацієнтів із ХХН, вибір анальгетиків після ретельної оцінки ризику є виправданим. Деякі з необхідних кроків включають оцінку типу болю, основної причини, інтенсивності та тривалості болю, врахування того, які лікарські засоби вже застосовуються, та супутніх захворювань.

ДЕЯКІ МОМЕНТИ ДЛЯ РОЗДУМІВ

Вибір ефективного лікування хворих на ХХН є складною задачею через зміну фармакодинаміки та фармакокінетичних властивостей лікарських засобів у цих пацієнтів. Однак біль у пацієнтів з ХХН потребує ранньої діагностики і, отже, ефективного лікування. Наразі необхідно індивідуалізувати лікування болю з урахуванням основного захворювання пацієнтів. Вибір знеболювального препарату необхідний, переносимості, тривалості лікування та протипоказань.

НПЗП зазвичай вважаються першою лінією лікування. Однак багато практикуючих лікарів мають занепокоєння щодо ниркової безпеки при застосуванні НПЗП. Останні дані свідчать, що вплив НПЗП на нирки залежить від тривалості застосування та режиму дозування; тривале застосування може бути фактором ризику розвитку ниркової недостатності. Це менш ймовірно для короткочасного застосування нижчих доз, наприклад, що застосовуються для полегшення помірного болю [61]. Для пацієнтів із ХХН диклофенак є добре переносимою альтернативою з додатковою перевагою — потужною ефективністю. Менш потужні анальгетики, ніж диклофенак, що можуть застосовуватися протягом тривалого періоду для купірування болю у пацієнтів із ХХН, спричиняють несприятливі наслідки для нирок. Застосування диклофенаку з коротшим періодом напіввиведення з плазми крові у найнижчій ефективній дозі протягом меншої тривалості прийому може розглядатися як перспективний варіант з урахуванням протипоказань. Таким чином, НПЗП не є єдиною причиною прогресування ниркової недостатності. Диклофенак з коротшим періодом напіввиведення заслуговує на увагу при ХХН разом із корекцією дози.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Bailie G.R., Mason N.A., Bragg-Gresham J.L. et al.** (2004) Analgesic prescription patterns among hemodialysis patients in the DOPPS: Potential for underprescription. *Kidney Int.*, 65: 2419–2425.
2. **Davidson S.N.** (2007) The prevalence and management of chronic pain in end-stage renal disease. *J Palliat Med.*, 10: 1277–1287.
3. **Levey A.S., Coresh J.** (2012) Chronic kidney disease. *Lancet*, 379: 165–180.
4. **Brown S., Lascarides P., Stickevers S.** (2014) Treating pain in patients with chronic kidney disease: A review of the literature. *Pract. Pain Manag.*, 4.
5. **Pham P.C., Toscano E., Pham P.M. et al.** (2009) Pain management in patients with chronic kidney disease. *NDT Plus.*, 2: 111–118.
6. **Williams A., Manias E.** (2008) A structured literature review of pain assessment and management of patients with chronic kidney disease. *J. Clin. Nurs.*, 17: 69–81.
7. **Nderitu P., Doos L., Jones P.W. et al.** (2013) Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: A systematic review. *Fam. Pract.*, 30: 247–55.
8. **Sheth S., Thakur S., Thorat A., Gupta P.** (2021) Safe and appropriate use of diclofenac in chronic kidney disease: An Indian perspective. *Journal of family medicine and primary care*, 10(7): 2450–2456.
9. **Гудзь Н.І., Коритнюк Р.С.** (2015) Динаміка поширення хронічної хвороби нирок в Україні та аналіз асортименту розчинів для лікування методом перитонеального діалізу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика*, 24 (4): 255–364.

10. **Lv J.C., Zhang L.X.** (2019) Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. *Advances in experimental medicine and biology*, 1165: 3–15.
11. **Salisbury E.M., Game D.S., Al-Shakarchi I. et al.** (2009) Changing practice to improve pain control for renal patients. *Postgrad. Med. J.*, 85: 30–3.
12. **Davison S.N.** (2003) Pain in hemodialysis patients: Prevalence, cause, severity, and management. *Am. J. Kidney Dis.*, 42: 1239–1247.
13. **Sakata R.K., Nunes M.H.** (2014) Analgesics use for kidney failure. *Revista Dor.*, 15: 224–229.
14. **Weisbord S.D., Fried L.F., Arnold R.M. et al.** (2005) Prevalence, severity, and importance of physical and emotional symptoms in chronic hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 16: 2487–2494.
15. **World Health Organization Staff, World Health Organization.** (1996) *Cancer pain relief: With a guide to opioid availability*. 2nd ed. World Health Organization. World Health Organization Cancer Pain Relief: 3–36.
16. **Parmar M., Parmar K.** (2013) Management of acute and post-operative pain in chronic kidney disease. *F1000Res.*, 2: 28.
17. **Moller B., Scherer A., Forger F. et al.** (2014) Anaemia may add information to standardised disease activity assessment to predict radiographic damage in rheumatoid arthritis: A prospective cohort study. *Ann. Rheum. Dis.*, 73: 691–696.
18. **Sriperumbuduri S., Hiremath S.** (2019) The case for cautious consumption: NSAIDs in chronic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 28: 163–170.
19. **Evans M., Fore D.C.M., Bellocco R. et al.** (2009) Acetaminophen, aspirin and progression of advanced chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 24: 1908–1918.
20. **Sandler D.P., Smith J.C., Weinberg C.R. et al.** (1989) Analgesic use and chronic renal disease. *N. Engl. J. Med.*, 320: 1238–1243.
21. **Perneger T.V., Whelton P.K., Klag M.J.** (1994) Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and non-steroidal antiinflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.*, 331: 1675–1679.
22. **Pommer W., Bronder E., Greiser E. et al.** (1989) Regular analgesic intake and the risk of end-stage renal failure. *Am. J. Nephrol.*, 9: 403–412.
23. **Mazer M., Perrone J.** (2008) Acetaminophen-induced nephrotoxicity: Pathophysiology, clinical manifestations, and management. *J. Med. Toxicol.*, 4: 2–6.
24. **Saleem M., Iftikhar H.** (2019) A rare case of acetaminophen toxicity leading to severe kidney injury. *Cureus.*, 11: e5003.
25. **Pham P.C., Khaing K., Sievers T.M. et al.** (2017) 2017 update on pain management in patients with chronic kidney disease. *Clin. Kidney J.*, 10: 688–697.
26. **Mallappallil M., Sabu J., Friedman E.A. et al.** (2017) What do we know about opioids and the kidney. *Int. J. Mol. Sci.*, 18: 223.
27. **Kurella M., Bennett W.M., Chertow G.M.** (2003) Analgesia in patients with ESRD: A review of available evidence. *Am. J. Kidney Dis.*, 42: 217–228.
28. **Murtagh F.E., Chai M.O., Donohoe P. et al.** (2007) The use of opioid analgesia in end-stage renal disease patients managed without dialysis: Recommendations for practice. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.*, 21: 5–16.
29. **Saboory E., Derchansky M., Ismaili M. et al.** (2007) Mechanisms of morphine enhancement of spontaneous seizure activity. *Anesth. Analg.*, 105: 1729–1735.
30. **Baker M., Perazella M.A.** (2020) NSAIDs in CKD: Are they safe. *Am. J. Kidney Dis.*, 76: 546–557.
31. **Davies N.M., Anderson K.E.** (1997) Clinical pharmacokinetics of diclofenac. Therapeutic insights and pitfalls. *Clin. Pharmacokinet.*, 33: 184–213.
32. **Riess W., Stierlin H., Degen P. et al.** (1978) Pharmacokinetics and metabolism of the anti-inflammatory agent Voltaren. *Scand. J. Rheumatol., Suppl.*, 7: 17–29.
33. **Willis J.V., Kendall M.J., Flinn R.M. et al.** (1979) The pharmacokinetics of diclofenac sodium following intravenous and oral administration. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 16: 405–410.
34. **Todd P.A., Sorkin E.M.** (1988) Diclofenac sodium: A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*, 35: 244–285.
35. **Davison S.N.** (2019) Clinical pharmacology considerations in pain management in patients with advanced kidney failure. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 14: 917–931.
36. **Kirkby N.S., Chan M.V., Zaiss A.K. et al.** (2016) Systematic study of constitutive cyclooxygenase-2 expression: Role of NF- κ B and NFAT transcriptional pathways. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 113: 434–9.
37. **Rowlinson S.W., Kiefer J.R., Prusakiewicz J.J. et al.** (2003) A novel mechanism of cyclooxygenase-2 inhibition involving interactions with Ser-530 and Tyr-385. *J. Biol. Chem.*, 278: 45763–45769.
38. **Van Hecken A., Schwartz J.I., Depré M. et al.** (2000) Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.*, 40: 1109–1120.
39. **Patrignani P., Panara M.R., Greco A. et al.** (1994) Biochemical and pharmacological characterization of the cyclooxygenase activity of human blood prostaglandin endoperoxide synthases. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 271: 1705–1712.
40. **Patrono C., Ciabattoni G., Pinca E. et al.** (1980) Low dose aspirin and inhibition of thromboxane B2 production in healthy subjects. *Thromb Res.*, 17: 317–327.
41. **Cao H., Yu R., Tao Y. et al.** (2011) Measurement of cyclooxygenase inhibition using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 54: 230–235.
42. **Marnett L.J., Kalgutkar A.S.** (1999) Cyclooxygenase 2 inhibitors: Discovery, selectivity and the future. *Trends Pharmacol. Sci.*, 20: 465–469.
43. **Gierse J.K., Koboldt C.M., Walker M.C. et al.** (1999) Kinetic basis for selective inhibition of cyclo-oxygenases. *Biochem J.*, 339(3): 607–614.
44. **Dannhardt G., Ulbrich H.** (2001) In-vitro test system for the evaluation of cyclooxygenase-1 (COX-1) and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors based on a single HPLC run with UV detection using bovine aortic endothelial cells (BAECs) *Inflamm. Res.*, 50: 262–269.
45. **Kirchheiner J., Meineke I., Steinbach N. et al.** (2003) Pharmacokinetics of diclofenac and inhibition of cyclooxygenases 1 and 2: No relationship to the CYP2C9 genetic polymorphism in humans. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 55: 51–61.
46. **Brune K., Hinz B.** (2004) The discovery and development of anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum.*, 50: 2391–2399.
47. **Brune K., Renner B., Hinz B.** (2010) Using pharmacokinetic principles to optimize pain therapy. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 6: 589–598.
48. **Fowler P.D., Shadforth M.F., Crook P.R. et al.** (1983) Plasma and synovial fluid concentrations of diclofenac sodium and its major hydroxylated metabolites during long-term treatment of rheumatoid arthritis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 25: 389–394.
49. **Fowler P.D., Dawes P.T., John V.A. et al.** (1986) Plasma and synovial fluid concentrations of diclofenac sodium and its hydroxylated metabolites during once-daily administration of a 100 mg slow-release formulation. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 31: 469–72.
50. **Altman R., Bosch B., Brune K. et al.** (2015) Advances in NSAID development: Evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. *Drugs*, 75: 859–877.
51. **Seppälä E., Nissilä M., Isomäki H. et al.** (1985) Comparison of the effects of different anti-inflammatory drugs on synovial fluid prostanoid concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 4: 315–320.
52. **Sacerdote P., Carrabba M., Galante A. et al.** (1995) Plasma and synovial fluid interleukin-1, interleukin-6 and substance P concentrations in rheumatoid arthritis patients: Effect of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs indomethacin, diclofenac and naproxen. *Inflamm. Res.*, 44: 486–490.
53. **Catalano M.A.** (1986) Worldwide safety experience with diclofenac. *Am. J. Med.*, 80: 81–87.
54. **Silva de Oliveira J.C., Grossi de Oliveira G.A., Bassi A.P.** (2016) Comparative assessment of the effect of ibuprofen and etodolac

on edema, trismus, and pain in lower third molar surgery: A randomized clinical trial. *J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 74: 1524–1530.

55. **Kubitzek F., Ziegler G., Gold M.S. et al.** (2003) Analgesic efficacy of low-dose diclofenac versus paracetamol and placebo in post-operative dental pain. *J. Orofac. Pain.*, 17: 237–244.

56. **Gazal G., Al-Samadani K.H.** (2017) Comparison of paracetamol, ibuprofen, and diclofenac potassium for pain relief following dental extractions and deep cavity preparations. *Saudi Med. J.*, 38: 284–291.

57. **Gan T.J.** (2010) Diclofenac: An update on its mechanism of action and safety profile. *Curr. Med. Res. Opin.*, 26: 1715–1731.

58. **Gan T.J., Daniels S.E., Singla N.** (2012) A novel injectable formulation of diclofenac compared with intravenous ketorolac or placebo for acute moderate-to-severe pain after abdominal or pelvic surgery: A multicenter, double-blind, randomized, multiple-dose study. *Anesth Analg.*, 115: 1212–1220.

59. **Desjardins P.J., Olugemo K., Solorio D. et al.** (2015) Pharmacokinetic properties and tolerability of low-dose SoluMatrix diclofenac. *Clin. Ther.*, 37: 448–461.

60. **McKenna F.** (1998) Diclofenac/misoprostol: The European clinical experience. *J. Rheumatol. Suppl.*, 51: 21–30.

61. **Moore N.** (2020) Coronary risks associated with diclofenac and other NSAIDs: An update. *Drug Saf.*, 43: 301–18.

ПРИМЕНЕНИЕ НПВП ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК: ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ И УПРАВЛЕНИЕ ПРОФИЛЕМ БЕЗОПАСНОСТИ

Е.Д. Егудина

Клиника современной ревматологии, Киев

Резюме. Хроническая болезнь почек (ХБП) часто сопровождается развитием болевого синдрома различной этиологии. Боль может быть ишемической, скелетно-мышечной, нейропатической или вызванной остеодистрофией почек. В зависимости от причины развития болевого синдрома необходимо подбирать оптимальное средство для его купирования. К сожалению, часто пациенты с ХБП не получают должного лечения по поводу болевого синдрома из-за опасений касательно ухудшения течения их основного заболевания. **Методы.** Проведен обзор литературы и приведены сведения о возможных рисках

применения различных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). **Результаты и обсуждение.** В данном обзоре рассмотрены возможные подходы к купированию болевого синдрома у пациентов с ХБП и подходы, направленные на оптимизацию профиля безопасности выбранной терапии. **Выводы.** Диклофенак с более коротким периодом полувыведения заслуживает внимания при ХБП вместе с коррекцией дозы.

Ключевые слова: НПВП, ХХН, боль, диклофенак.

THE USE OF NSAIDS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE: FEASIBILITY AND SAFETY PROFILE MANAGEMENT

Ye.D. Yehudina

Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv

Abstract. Chronic kidney disease (CKD) is often accompanied by the development of pain of various etiologies. The pain may be ischemic, musculoskeletal, neuropathic, or renal osteodystrophy. Depending on the cause of the pain syndrome, it is necessary to select the optimal medicine for its relief. Unfortunately, patients with CKD often do not receive proper treatment for pain due to warnings about worsening their underlying disease. **Methods.** A review of the literature and information on the possible risks of using various non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). **Results and discussion.** This review considers possible approaches to pain relief in patients with CKD and approaches aimed at optimizing the safety profile of the selected therapy. **Conclusions.** Diclofenac with a shorter half-life deserves attention in CKD along with dose adjustment.

Key words: NSAIDs, CKD, pain, diclofenac.

Адреса для листування:

Егудина Єлизавета Давидівна

E-mail: elizavetaegudina@gmail.com