



Влияние транспортеров органических анионов на развитие нефротоксичности при применении нестероидных противовоспалительных средств

*О. В. Муслимова, В. А. Евтеев, И. А. Мазеркина

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) широко применяются во всем мире в качестве болеутоляющих, жаропонижающих и противовоспалительных средств. Использование препаратов этой группы без соблюдения рекомендаций инструкции по их медицинскому применению повышает риск развития серьезных нежелательных реакций со стороны различных органов и систем. У 5–18% пациентов, получающих НПВС, развиваются нежелательные реакции, связанные с нарушениями функции почек. Важную роль в реализации негативного воздействия НПВС на почки играют белки-транспортеры органических анионов, посредством которых эти препараты экскретируются в мочу. Цель работы: анализ и систематизация данных научной литературы о роли транспортеров органических анионов в механизмах развития нефротоксичности при применении НПВС. Выявлено, что нежелательные реакции со стороны почек при приеме НПВС обусловлены несколькими механизмами, в том числе нарушением синтеза простагландинов из-за блокады циклооксигеназы 1 и/или 2 типов и прямым токсическим действием на эпителий почечных канальцев с развитием тубулярного некроза вследствие взаимодействия этих препаратов с транспортерами органических анионов. Кроме того, подавляя работу транспортеров органических анионов 1 и 3 типов, НПВС могут не только усиливать, но и уменьшать нефротоксические эффекты других лекарственных средств (при совместном применении), а также эндогенных и экзогенных токсинов. Поскольку применение НПВС имеет большое значение в терапии многих заболеваний (в том числе у пациентов пожилого возраста и с сопутствующей почечной патологией), исследование патогенеза нежелательных реакций со стороны почек, развивающихся с участием транспортеров лекарственных средств, будет продолжено.

Ключевые слова: транспортеры органических анионов; нестероидные противовоспалительные средства; НПВС; нефротоксичность; интерстициальный нефрит; межлекарственное взаимодействие

Для цитирования: Муслимова ОВ, Евтеев ВА, Мазеркина ИА. Влияние транспортеров органических анионов на развитие нефротоксичности при применении нестероидных противовоспалительных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(4):198–204. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-4-198-204>

***Контактное лицо:** Муслимова Ольга Валерьевна; muslimova@expmed.ru

Effect of Organic Anion Transporters on the Development of Nephrotoxicity in the Context of NSAIDs Use

*O. V. Muslimova, V. A. Evteev, I. A. Mazerkina

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used worldwide as pain relievers, antipyretics, and anti-inflammatory drugs. Failure to comply with the instructions for medical use of this group of drugs increases the risk of serious adverse reactions on the part of different organs and systems. From 5 to 18% of patients taking NSAIDs develop adverse reactions associated with impaired renal function. Organic anion transporter (OAT) proteins, which mediate the drug excretion with urine, have an important role to play in the NSAIDs adverse effect on kidneys. The aim of the study was to analyse and systematize scientific literature on the role of OATs in nephrotoxicity development in the context of NSAIDs use. It was revealed that adverse kidney reactions associated with NSAIDs are determined by several mechanisms, including inhibition of prostaglandin synthesis due to cyclooxygenase-1 and/or cyclooxygenase-2 blockade, and direct toxic effect on renal tubule epithelium followed by tubular necrosis due to NSAIDs interaction with OATs. Moreover, by suppressing OAT1 and OAT3, NSAIDs can not only enhance, but also reduce nephrotoxic effects of other medicines (when used together) and endogenous/exogenous toxins. Considering that NSAIDs are widely used in the treatment of various diseases (including in elderly patients and patients with concomitant renal diseases), it is still relevant to study mechanisms of adverse kidney reactions associated with drug transporters.

Key words: organic anion transporters; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs; nephrotoxicity; interstitial nephritis; drug-drug interaction

For citation: Muslimova OV, Evteev VA, Mazerkina IA. Effect of organic anion transporters on the development of nephrotoxicity in the context of NSAIDs use. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(4):198–204. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-4-198-204>

***Corresponding author:** Olga V. Muslimova; muslimova@expmed.ru

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются наиболее часто применяемыми лекарственными препаратами в мире. НПВС используют для купирования таких распространенных неспецифических симптомов, как боль и воспаление, которые сопровождают многие заболевания, от острых респираторных до тяжелых заболеваний опорно-двигательного аппарата и онкологической патологии [1].

Применение НПВС в терапевтических дозах по показаниям и с учетом противопоказаний, закрепленных в инструкциях по медицинскому применению, одобренных национальным органом регулирования в сфере обращения лекарственных средств, считается относительно безопасным. Однако довольно часто пациенты используют НПВС off-label (в режиме дозирования, для популяции или в иных случаях, не предусмотренных инструкцией). НПВС являются препаратами безрецептурного отпуска, что способствует их бесконтрольному приему. Результаты исследования, проведенного в США в 2002 г., показали, что 83% опрошенных приобретали НПВС без рецепта, из них 15% принимали НПВС ежедневно, 49% не задумывались о потенциальных побочных эффектах, 30% полагали, что прием безрецептурных анальгетиков сопряжен с меньшим риском, 44% респондентов применяли препараты этой группы в более высоких дозах, чем рекомендовано в инструкции, а 22% опрошенных считали, что обязательно возникнут некие тревожные симптомы, которые укажут на возможные осложнения от приема НПВС [2].

Применение НПВС вне показаний и режима дозирования, закрепленных в инструкции по медицинскому применению, может приводить к тяжелым последствиям в виде развития серьезных нежелательных реакций (НР). Наиболее часто возникают поражения почек, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы [3]. НР, связанные с почками, развиваются у 5–18% пациентов, получающих НПВС [4]. Причем в ряде долгосрочных клинических исследований не было выявлено достоверной разницы между риском развития НР со стороны почек для представителей НПВС из групп неселективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2 типа (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) и селективных ингибиторов ЦОГ-2 [5–7]. В группе риска по развитию НР со стороны почек находятся пожилые пациенты с сопутствующей патологией (сахарный диабет, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), печеночная и почечная недостаточность), пациенты, принимающие ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики, а также пациенты с обезвоживанием [8, 9].

Широкое использование НПВС ассоциировано прежде всего с развитием острого почечного повреждения, которое, в свою очередь, является фактором риска возникновения хронической почечной недостаточности (ХПН) [10]. В соответствии с рекомендациями Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) по диагностике и лечению ХПН следует избегать назначения пациентам НПВС при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м² и ограничить длительность их приема при СКФ <60 мл/мин/1,73 м² [11]. Однако результаты анализа данных 8055 статей об амбулаторном применении НПВС у пациентов с ХПН, индексированных до октября 2017 г. в базах данных MEDLINE® и Embase®, показали, что, несмотря на рекомендации KDIGO, многие врачи амбулаторного звена продолжают назначать НПВС пациентам с разной степенью почечной недостаточности. Средний возраст пациентов с ХПН в этом исследовании составил 47–83 года [12]. По данным научной литературы, прием НПВС (вне зависимости от селективности в отношении ЦОГ) пожилыми пациентами длительно и в высоких дозах значительно повышает риск развития ХПН [13, 14].

НПВС, обладая высокой анальгезирующей и противовоспалительной эффективностью, зачастую не имеют альтернативы при лечении ревматоидного артрита и дегенеративных заболеваний суставов даже при наличии у пациентов хронических заболеваний почек и почечной недостаточности [15, 16]. Ежедневный прием НПВС становится неизбежным для обеспечения нормальной жизнедеятельности и улучшения качества жизни пациентов. Этот контингент также находится в группе риска развития нефротоксических эффектов.

НР со стороны почек при приеме НПВС включают электролитные нарушения (гиперкалиемию, гипонатриемию, гипофосфатемию, гипомагниемию), снижение гломерулярной фильтрации, нефротический синдром, ХПН, задержку жидкости и отеки, папиллярный некроз, острый и хронический интерстициальный нефрит [17]. В основном такие НР обусловлены нарушением синтеза простагландинов PgE₂ и PgI₂ из-за блокады ферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2, что приводит к вазоконстрикции приносящей и выносящей артериол почечного клубочка. Следствием этого является снижение почечной перфузии, а также снижение стимуляции простагландинами выработки ренина и альдостерона, приводящее к задержке калия, воды и другим нарушениям электролитного баланса, а также почечно-му тубулярному ацидозу [18, 19].

Кроме того, важную роль в реализации негативного воздействия НПВС на почки играют белки-транспортеры, которые выводят эти препараты

из организма. НПВС, являясь слабыми органическими кислотами, секретируются в мочу через эпителий почечных канальцев посредством транспортеров органических анионов (organic anion transporter, OAT) из семейства SLC22. Наиболее важными переносчиками, обеспечивающими транспорт НПВС и других эндогенных и экзогенных гидрофильных органических анионов, являются OAT1 и OAT3, которые располагаются на базолатеральной мембране проксимальных почечных канальцев [20, 21].

Цель работы — анализ и систематизация данных научной литературы о роли транспортеров органических анионов в механизмах нефротоксичности при применении нестероидных противовоспалительных средств.

Роль OAT в прямом токсическом действии НПВС на ткани почек

НПВС, посредством OAT1 и OAT3 поступая из кровеносного русла в клетки эпителия проксимальных почечных канальцев, могут в них накапливаться. При применении в дозах, превышающих рекомендованные в инструкции по медицинскому применению, а также при длительном приеме НПВС могут проявлять прямое цитотоксическое действие, приводящее к развитию тубулярного некроза. Описаны клинические случаи возникновения тубулярного некроза при приеме напроксена, целекоксиба, пироксикама, ибупрофена, диклофенака [22, 23]. Экспериментально установлено, что диклофенак при введении животным в токсической дозе (100–300 мг/кг) способен вызывать оксидативный стресс, фрагментацию ДНК клеток проксимальных почечных канальцев и их гибель через апоптоз. Исследователи пришли к выводу, что диклофенак является мощным нефротоксикантом и индуктором оксидативного стресса [24].

Роль OAT в развитии нефротоксичности НПВС на уровне межлекарственного взаимодействия

OAT участвуют в выведении через почки не только НПВС, но и других препаратов, в том числе потенциально нефротоксичных, поэтому логично предположить, что их совместное назначение может приводить к усилению или ослаблению влияния на почечные функции в результате межлекарственного взаимодействия.

Метотрексат, являющийся субстратом OAT, часто назначают совместно с НПВС для лечения заболеваний, сопровождающихся болевым синдромом (ревматоидный артрит, подагра, воспалительные заболевания кишечника, онкопатология). При применении метотрексата из-за

накопления неизменного препарата и его нерастворимых метаболитов на поверхности почечных канальцев развивалась такая НР, как кристаллическая нефропатия. Препарат также оказывал прямое токсическое действие на эпителий почечных канальцев [25]. НПВС при совместном использовании с метотрексатом уменьшают его выведение через клетки почечного эпителия, ингибируя OAT1 и OAT3, а также белки множественной лекарственной резистентности (multidrug resistance-associated protein, MRP) — MRP2, MRP4 и белки резистентности рака молочной железы (breast cancer resistance protein, BCRP), располагающиеся на апикальной мембране эпителия проксимального почечного канальца. Это приводит к повышению нефротоксичности противоопухолевого препарата.

НПВС метаболизируются в печени с образованием глюкуронидов. Поскольку большая часть этих соединений экскретируется через почки с мочой теми же транспортерами OAT1 и OAT3, их влияние на почечную экскрецию метотрексата также было изучено [26]. Используя в качестве экспериментальной модели клеточную линию HEK293, стабильно экспрессирующую OAT1 и OAT3, авторы оценили влияние глюкуронидов диклофенака, R- и S-ибупрофена, R- и S-флурбипрофена и R- и S-напроксена на транспорт метотрексата. Все изученные глюкурониды продемонстрировали дозозависимое ингибирование выведения метотрексата через почечный эпителий посредством OAT1 и OAT3. Также было показано, что глюкурониды НПВС подавляют OAT3 в 5–15 раз сильнее, чем OAT1.

В другом исследовании изучалось влияние локсопрофена и других НПВС (ибупрофена, индометацина, фенилбутозона, флуфенамата и салицилатов) на транспорт метотрексата внутрь ооцитов *Xenopus laevis*, трансфицированных OAT1 и OAT3. Концентрации полумаксимального ингибирования (IC50) локсопрофена, его метаболита и других лекарственных средств (ЛС) находились в рамках терапевтического диапазона [27]. Таким образом, снижая выведение метотрексата через почки, НПВС (в особенности при использовании в высоких дозах) способствуют повышению его концентрации в крови, что провоцирует развитие НР со стороны почек и других органов и систем.

Роль OAT в уменьшении нефротоксичности некоторых лекарственных средств при совместном применении с НПВС

НПВС, ингибируя OAT в проксимальных почечных канальцах, могут способствовать уменьшению нефротоксичности других препаратов. Адефовир, антиретровирусный препарат для

лечения больных с вирусом иммунодефицита человека, элиминируется из организма путем канальцевой секреции и поступает в клетки проксимальных почечных канальцев с помощью OAT1. Нефротоксичность адефовира может проявляться острым тубулярным некрозом (в том числе за счет прямого токсического действия на клетки проксимальных почечных канальцев), иммунным интерстициальным нефритом и развивающимся в результате этого острым почечным повреждением [28, 29]. В эксперименте с использованием клеточных линий, стабильно экспрессирующих OAT1, применение НПВС в терапевтических концентрациях снижало аккумуляцию адефовира в клетках проксимальных почечных канальцев за счет подавления работы OAT1, тем самым предотвращая его прямое цитотоксическое действие. При совместном назначении с адефовиром работу OAT наиболее выражено подавляли дифлунизал, кетопрофен, флурбипрофен, индометацин, напроксен и ибупрофен. Их эффективность была сравнима с эффективностью общеизвестных ингибиторов OAT, таких как пробенецид и бетамипрон. Нефропротективные эффекты этих НПВС были продемонстрированы также *in vivo*. A.S. Mulato и соавт. пришли к выводу, что НПВС могут уменьшать нефротоксичность адефовира [30].

OAT выводят из кровеносного русла не только ЛС, эндогенные субстраты и токсины, но и различные экзогенные нефротоксины. Микотоксин охратоксин А обладает выраженной нефротоксичностью, вызывая тубулоинтерстициальный синдром, включая балканскую нефропатию. В эксперименте *in vitro* было показано, что поступление охратоксина А в клетки проксимальных почечных канальцев мышей посредством OAT1 и OAT3 снижается при добавлении пироксикама, одного из ингибиторов OAT [31, 32]. Таким образом, риск цитотоксического действия на клетки эпителия почечных канальцев уменьшается. НПВС, кроме того, вытесняют охратоксин А из связи с белками плазмы крови, препятствуя его поступлению в почки. Проводятся исследования по включению пироксикама, индометацина, аспирина в схемы лечения отравления охратоксином А [33, 34].

Роль НПВС в патогенезе ХПН вследствие их влияния на работу OAT

При ХПН происходит снижение выведения из организма уремических токсинов — веществ, ухудшающих функции внутренних органов (в частности, сердца) [35]. OAT1 и OAT3 отвечают за выведение более 35 уремических токсинов [36]. Индоксил сульфат (ИС) — один из уремических токсинов, которые накапливаются в крови

и тканях организма при ХПН. Увеличение концентрации ИС в сыворотке крови ассоциировано с прогрессированием ХПН, а также с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и летального исхода [37]. ИС элиминируется из организма путем канальцевой секреции с помощью OAT1 и OAT3 в проксимальных и дистальных почечных канальцах [38]. ИС обладает высоким нефротоксическим потенциалом: накапливаясь в клетках эпителия канальцев, он способен вызывать мощнейший оксидативный стресс и перекисное окисление липидов, что приводит к гибели клеток почечного эпителия, канальцевой дисфункции и в итоге к развитию интерстициального и гломерулярного фиброза. Таким образом, повреждаются все ткани почек, что способствует прогрессированию ХПН [39]. В исследовании с использованием животной модели (мыши) было показано, что внутривенное введение кетопрофена и диклофенака совместно с ИС значительно увеличивало площадь под фармакокинетической кривой для ИС (на 278 и 206% соответственно) и уменьшало клиренс ИС (на 82 и 71% соответственно). В исследовании *in vitro* на клеточной линии НЕК293, стабильно экспрессирующей OAT1 и OAT3, было продемонстрировано, что кетопрофен и диклофенак в дозах 100 и 50 мкМ снижали внутриклеточное накопление ИС соответственно на 47 и 34% (диклофенак) и 49 и 35% (кетопрофен), салициловая кислота в тех же дозах — на 37 и 32%. Таким образом, салициловая кислота обладала наименьшим ингибирующим действием на транспортеры. Авторами был сделан вывод, что применение НПВС (в частности, диклофенака и кетопрофена) при ХПН способно усугублять течение заболевания, ингибируя почечные OAT и значительно подавляя выведение из организма уремических токсинов [40].

Роль OAT в патогенезе НПВС-индуцированного интерстициального нефрита

При приеме НПВС может развиваться как острый, так и хронический тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН) (или интерстициальный нефрит) [41]. Лекарственно-индуцированный ТИН возникает в результате иммунного воспаления в интерстиции с вовлечением почечных канальцев, когда антигеном выступают ЛС или его метаболит, связанные с белками интерстиция или с белками тубулярной базальной мембраны [42, 43].

Участие ЛС в патогенезе острого ТИН подтверждается в 70–90% всех доказанных биопсией случаев данной патологии. Практически любой ксенобиотик способен вызвать интерстициальный нефрит. Однако наиболее часто острый

интерстициальный нефрит развивается на фоне применения β -лактамовых антибиотиков, блокаторов протонной помпы (БПП) и НПВС [44, 45]. По данным исследования, проведенного в Новой Зеландии, из 110 случаев острого интерстициального нефрита 32% развивалось при использовании БПП, 22% — НПВС, 23% — антибиотиков, 5% — диуретиков, 14% — других ЛС [46]. Сходные результаты были получены в исследовании, проведенном в Шотландии в период с 2000 по 2012 г. Из 171 случая подтвержденного биопсией лекарственно-индуцированного интерстициального нефрита у 35% пациентов причиной его развития было применение антибиотиков и БПП, у 20% — НПВС [47]. По данным, полученным из 4840 статей, индексированных к 31 марта 2014 г. на платформе PubMed®, ТИН наиболее часто (>30 случаев) вызывали такие НПВС, как неселективные блокаторы ЦОГ (фенопрофен>ибупрофен>напроксен), селективные блокаторы ЦОГ (целекоксиб>рофекоксиб), а также ацеклофенак, индометацин, диклофенак, флурбипрофен, феназон, фенилбутазон, норамидопирин, нимесулид, пироксикам, сулиндак и др. [48].

Анализ научных публикаций показал, что хотя в основе патогенеза интерстициального нефрита лежат процессы иммунного воспаления, в его развитии не исключена роль ОАТ. Так, китайские ученые Y. Zhou и соавт. в ходе эксперимента вводили мышам адефовир (субстрат ОАТ) в виде монопрепарата или в комбинации с пробенецидом (общепризнанным ингибитором ОАТ) в течение 1, 7, 14 и 28 сут. У животных, получавших комбинацию адефовир+пробенецид в течение 14 и 28 сут, развивался выраженный интерстициальный фиброз, в то время как в группе животных, которым вводился только адефовир, не было выявлено никаких признаков фиброза. Авторы пришли к выводу, что назначение ингибиторов ОАТ с целью снижения цитотоксичности тех или иных ЛС может спровоцировать развитие интерстициального нефрита, особенно при длительной экспозиции препаратов даже в терапевтических дозах [49]. Большинство НПВС (вне зависимости от того, является ли ЛС субстратом ОАТ или нет) являются ингибиторами почечных ОАТ (в разной степени), расположенных на базолатеральной мембране. Наибольшей ингибирующей активностью в отношении ОАТ1 обладают диклофенак, флурбипрофен, ибупрофен, кетопрофен, напроксен, мепенамовая кислота, в отношении ОАТ3 — ибупрофен, индометацин, кетопрофен, мепенамовая кислота, пироксикам, сулиндак [20]. Таким образом, нельзя исключить роль снижения функции ОАТ в патогенезе интерстициального нефрита, индуцированного применением НПВС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными причинами возникновения НР со стороны почек при применении НПВС являются их использование без учета рекомендаций и противопоказаний, указанных в инструкции по медицинскому применению, а также длительный систематический прием. Чаще всего нефротоксичность при применении НПВС развивается у лиц пожилого возраста, пациентов с сопутствующей выраженной патологией печени, почек, ХПН и ХСН, принимающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики, у лиц с обезвоживанием.

НПВС, влияя на эффективность работы ОАТ, могут проявлять как нефротоксическое действие (развитие тубулярного некроза, усугубление течения ХПН, усиление нефротоксичности других ЛС при совместном применении), так и нефропротективные свойства, обусловленные снижением поступления внутрь клеток почечного эпителия посредством ОАТ других ЛС и веществ с нефротоксическим потенциалом.

В целях повышения безопасности применения НПВС и минимизации их отрицательного действия на почки следует продолжать изучение патогенеза нефротоксичности препаратов этой группы, в том числе обусловленной влиянием на функционирование ОАТ.

Вклад авторов. *О. В. Муслимова* — разработка идеи исследования, работа с источниками литературы, анализ данных, формулирование выводов, написание и редактирование текста; *В. А. Евтеев* — работа с источниками литературы, анализ данных, формулирование выводов; *И. А. Мазеркина* — работа с источниками литературы, анализ данных.

Authors' contributions. *Olga V. Muslimova*—elaboration of the study idea, concept, and design, collection and analysis of literature data, formulation of conclusions, writing and editing of the text; *Vladimir A. Evteev*—collection and analysis of literature data, formulation of conclusions; *Irina A. Mazerkina*—literature review.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590047-6).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590047-6).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective. *Biochem Pharmacol.* 2020;180:114147. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>
2. Wilcox CM, Cryer B, Triadafilopoulos G. Patterns of use and public perception of over-the-counter pain relievers: focus on nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol.* 2005;32(11):2218–24.
3. Насонов ЕЛ. Нестероидные противовоспалительные препараты в ревматологии. *Лечащий врач.* 2006;(2). [Nasonov EL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatology. *Lechashchiy vrach = Attending Physician.* 2006;(2) (In Russ.)]
4. Vega J, Goecke H, Méndez GP, Guarda FJ. Nephrotic syndrome and acute tubular necrosis due to meloxicam use. *Ren Fail.* 2012;34(10):1344–7. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2012.718953>
5. Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, Ryan CF, Buechel KL, Lambrecht LJ, et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;133(1):1–9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-1-200007040-00002>
6. Whelton A, Maurath CJ, Verburg KM, Geis GS. Renal safety and tolerability of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor. *Am J Ther.* 2000;7(3):159–75. <https://doi.org/10.1097/00045391-200007030-00004>
7. Radi ZA, Khan KN. Cardio-renal safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Toxicol Sci.* 2019;44(6):373–91. <https://doi.org/10.2131/jts.44.373>
8. Moore N, Pollack C, Butkera P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1061–75. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S79135>
9. Pazhayattil GS, Shirali AC. Drug-induced impairment of renal function. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014;7:457–68. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S39747>
10. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012;81(5):442–8. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.379>
11. Клинические практические рекомендации KDIGO 2012 по диагностике и лечению хронической болезни почек. *Нефрология и диализ.* 2017;19(1). Глава 4.4; с. 167–168. [KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis.* 2017;19(1) (In Russ.)] <https://doi.org/10.28996/1680-4422-2017-1-22-206>
12. Lefebvre C, Hindíé J, Zappitelli M, Platt RW, Filion KB. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in chronic kidney disease: a systematic review of prescription practices and use in primary care. *Clin Kidney J.* 2019;13(1):63–71. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz054>
13. Musu M, Finco G, Antonucci R, Polati E, Sanna D, Evangelista M, et al. Acute nephrotoxicity of NSAID from the foetus to the adult. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15(12):1461–72.
14. Chiu HY, Huang HL, Li CH, Chen HA, Yeh CL, Chiu SH, et al. Increased risk of chronic kidney disease in rheumatoid arthritis associated with cardiovascular complications—a national population-based cohort study. *PLoS One.* 2015;10(9):e0136508. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136508>
15. Sriperebudi S, Hiremath S. The case for cautious consumption: NSAIDs in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019;28(2):163–70. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000473>
16. Heleniak Z, Cieplińska M, Szychliński T, Rychter D, Jagodzińska K, Kłos A, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2017;30(6):781–6. <https://doi.org/10.1007/s40620-016-0352-z>
17. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A comprehensive review of non-steroidal antiinflammatory drug use in the elderly. *Aging Dis.* 2018;9(1):143–50. <https://doi.org/10.14336/AD.2017.0306>
18. Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EDF, Junior GBS. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol.* 2019;41(1):124–30. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2018-0107>
19. Curriel RV, Katz JD. Mitigating the cardiovascular and renal effects of NSAIDs. *Pain Med.* 2013;14(Suppl 1):S23–8. <https://doi.org/10.1111/pme.12275>
20. Ivanyuk A, Livio F, Biollaz J, Buclin T. Renal drug transporters and drug interactions. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(8):825–92. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0506-8>
21. Posada MM, Bacon JA, Schneck KB, Tirona RG, Kim RB, Higgins JW, et al. Prediction of renal transporter mediated drug-drug interactions for pemetrexed using physiologically based pharmacokinetic modeling. *Drug Metab Dispos.* 2015;43(3):325–34. <https://doi.org/10.1124/dmd.114.059618>
22. Atta MG, Whelton A. Acute renal papillary necrosis induced by ibuprofen. *Am J Ther.* 1997;4(1):55–60. <https://doi.org/10.1097/00045391-199701000-00011>
23. Akhund L, Quinet RJ, Ishaq S. Celecoxib-related renal papillary necrosis. *Arch Intern Med.* 2003;163(1):114–5. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.1.114>
24. Hickey EJ, Raje RR, Reid VE, Gross SM, Ray SD. Diclofenac induced in vivo nephrotoxicity may involve oxidative stress-mediated massive genomic DNA fragmentation and apoptotic cell death. *Free Radic Biol Med.* 2001;31(2):139–52. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(01\)00560-3](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(01)00560-3)
25. Yarlagadda SG, Perazella MA. Drug-induced crystal nephropathy: an update. *Expert Opin Drug Saf.* 2008;7(2):147–58. <https://doi.org/10.1517/14740338.7.2.147>
26. Iwaki M, Shimada H, Irino Y, Take M, Egashira S. Inhibition of methotrexate uptake via organic anion transporters OAT1 and OAT3 by glucuronides of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Biol Pharm Bull.* 2017;40(6):926–31. <https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00970>
27. Uwai Y, Taniguchi R, Motohashi H, Saito H, Okuda M, Inui K. Methotrexate-loxoprofen interaction: involvement of human organic anion transporters hOAT1 and hOAT3. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2004;19(5):369–74. <https://doi.org/10.2133/dmpk.19.369>
28. Leowattana W. Antiviral drugs and acute kidney injury (AKI). *Infect Disord Drug Targets.* 2019;19(4):375–82. <https://doi.org/10.2174/1871526519666190617154137>
29. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(5):804–17. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.02.010>
30. Mulato AS, Ho ES, Cihlar T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs efficiently reduce the transport and cytotoxicity of adefovir mediated by the human renal organic anion transporter 1. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;295(1):10–5.
31. George B, You D, Joy MS, Aleksunes LM. Xenobiotic transporters and kidney injury. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017;116:73–91. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.01.005>
32. Babu E, Takeda M, Narikawa S, Kobayashi Y, Enomoto A, Enomoto A, Tojo A, et al. Role of human organic anion transporter 4 in the transport of ochratoxin A. *Biochim Biophys Acta.* 2002;1590(1–3):64–75. [https://doi.org/10.1016/s0167-4889\(02\)00187-8](https://doi.org/10.1016/s0167-4889(02)00187-8)
33. Baudrimont I, Murn M, Betbeder AM, Guilcher J, Creppy EE. Effect of piroxicam on the nephrotoxicity induced by ochratoxin A in rats. *Toxicology.* 1995;95(1–3):147–54. [https://doi.org/10.1016/0300-483x\(94\)02899-6](https://doi.org/10.1016/0300-483x(94)02899-6)
34. Obrecht-Pfumo S, Gross Y, Pfohl-Leschkowicz A, Dirheimer G. Protection by indomethacin and aspirin against genotoxicity of ochratoxin A, particularly in the urinary bladder and kidney. *Arch Toxicol.* 1996;70(3–4):244–8. <https://doi.org/10.1007/s002040050267>
35. Vanholder R, Baumeister U, Brunet P, Cohen G, Glorieux G, Jankowski J, European Uremic Toxin Work Group. A bench to bedside view of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(5):863–70. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007121377>
36. Wu W, Bush K, Nigam SK. Key role for the organic anion transporters, OAT1 and OAT3, in the in vivo handling of uremic toxins and solutes. *Sci Rep.* 2017;7(1):4939. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04949-2>
37. Lekawanvijit S, Krum H. Cardiorenal syndrome: role of protein-bound uremic toxins. *J Ren Nutr.* 2015;25(2):149–54. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2014.10.009>
38. Peng YH, Sweet DH, Lin SP, Yu CP, Chao PD L, Hou YC. Green tea inhibited the elimination of nephro-cardiovascular

- toxins and deteriorated the renal function in rats with renal failure. *Sci Rep*. 2015;5:16226. <https://doi.org/10.1038/srep16226>
39. Лукичев БГ, Подгаецкая ОЮ, Карунная АВ, Румянцев АШ. Индоксил сульфат при хронической болезни почек. *Нефрология*. 2014;18(1):25–32. [Lukichev BG, Podgaetskaya OYu, Karunnaya AV, Rumyantsev AS. Indoxyl sulphate at chronic kidney disease. *Nefrologiya = Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2014;18(1):25–32 (In Russ.)]
40. Yu CP, Sweet DH, Peng YH, Hsieh YW, Chao PL, Hou YC, Lin SP. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the renal excretion of indoxyl sulfate, a nephro-cardiovascular toxin, in rats. *Eur J Pharm Sci*. 2017;101:66–70. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.02.007>
41. Дударева ЛА, Батюшин ММ. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит, индуцированный приемом нестероидных противовоспалительных препаратов: эпидемиологические особенности и возможности ранней диагностики. *Нефрология*. 2013;17(5):22–6. [Dudareva LA, Batyushin MM. Chronical tubule-interstitial nephritis induced by administration of nonsteroid anti-inflammatory drugs: epidemiological features and possibilities of early diagnostics. *Nefrologiya = Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2013;17(5):22–6 (In Russ.)]
42. Nast CC. Medication-induced interstitial nephritis in the 21st century. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24(2):72–9. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2016.11.016>
43. Hosohata K. Role of oxidative stress in drug-induced kidney injury. *Int J Mol Sci*. 2016;17(11):1826. <https://doi.org/10.3390/ijms17111826>
44. Pauksakon P, Fogo AB. Drug-induced nephropathies. *Histopathology*. 2017;70(1):94–108. <https://doi.org/10.1111/his.13064>
45. Kinoshita Y, Ishimura N, Ishihara S. Advantages and disadvantages of long-term proton pump inhibitor use. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(2):182–96. <https://doi.org/10.5056/jnm18001>
46. Simpson JJ, Marshall MR, Pilmore H, Manley P, Williams L, Thein H, Voss D. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis: report and analysis of 15 cases. *Nephrology (Carlton)*. 2006;11(5):381–5. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2006.00651.x>
47. Valluri A, Hetherington L, Mcquarrie E, Fleming S, Kipgen D, Geddes CC, et al. Acute tubulointerstitial nephritis in Scotland. *QJM*. 2015;108(7):527–32. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcu236>
48. Raghavan R, Eknayan G. Acute interstitial nephritis—a reappraisal and update. *Clin Nephrol*. 2014;82(3):149–62.
49. Zhou Y, Yang Y, Wang P, Wei M, Ma Y, Wu X. Adefovir accumulation and nephrotoxicity in renal interstitium: Role of organic anion transporters of kidney. *Life Sci*. 2019;224:41–50. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.03.042>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Муслимова Ольга Валерьевна, канд. мед. наук. *Olga V. Muslimova*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1009-9609>

Евтеев Владимир Александрович. *Vladimir A. Evteev*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6150-5796>

Мазеркина Ирина Анатольевна, канд. мед. наук. *Irina A. Mazerkina*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>

Статья поступила 21.05.2020

После доработки 19.08.2020

Принята к печати 11.12.2020

Article was received 21 May 2020

Revised 19 August 2020

Accepted for publication 11 December 2020