

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

**УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“- ШТИП
ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ**

**МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО
ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ**

Докторска дисертација

Штип, 2020

Ментор:

Проф др Билјана Ѓорѓеска

Кандидат:

Дрита Узеири Хавзиу

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

АПСТРАКТ

Главоболката е еден од најчестите симптоми што се среќава кај општата популација, како и во медицинската пракса во целиот свет. И покрај воведувањето на нова класа на мигрена специфични лекови со супериорна ефикасност пред повеќе од една деценија, триптани, NSAIDs остануваат најчесто користените терапии за напад на мигрена. Исто така, неселективните инхибитори на COX (Piroxicam, Ketoprofen, Ibuprofen) се најчесто пропишаните - NSAIDs при третман на главоболки. Celecoxib е друг вид на NSAID, која е одобрена во последните неколку години, со различни механизми на дејствување.

Нестероидните антиинфламаторни лекови (NSAID)s се способни да предизвикаат различни нарушувања на бубрежната функција. Посредуваат преку инхибиција на синтезата на простагландин со неспецифично блокирање на циклооксигеназа, што доведува до вазоконстрикција и реверзибилно благо бубрежно оштетување при хипоперфузија. Пролонгираната рана детекција може да доведе до акутно бубрежно оштетување (AKI). Стандардните параметри, како што се серумските нивоа на креатинин и уреа, се неспецифични за следење на прогресијата на AKI и зависаат од степенот на реналното оштетување. Затоа е неопходно да се користат по специфични маркери за рано откривање. Целта на студијата е да се следи бубрежната функција кај хронично третирање пациенти со цефалеа-мигрена.

Опис на методологијата – Користена е Jaffe-овата метода за определување на креатинин во серум/урина и ензимски методи за уреа и мокрачна киселина во серум и γ -glutamyl transferase (γ -GT) во урина / серум. Брзината на гломеруларната филтрација - Glomerular filtration rate (GFR) е пресметана со помош на Cockcroft Gaunt формулата и Јон-селективни електроди (ISE) за определување на електролитите во серумот. Колориметриски методи се користени за одредување на N-ацетил- β -D--глюкозамидаза (NAG) и Аланин аминопептидаза (AAP). Имунотурбодиметриски методи, нефелометрија и фотоелектрична колориметрија се употребени за одредување на уринарните албумини, микроалбуминуријата, α 1-микроглобулинот (α 1M) и β 2-микроглобулин (β 2M) за да се следи гломеруларната и тубуларната функција. Тестиравме 136 пациенти со цефалеа мигрена третирали долги периоди на 10, 5 и 1 година со различни NSAIDs засновани на инхибиција на COX и комбинирана терапија со (аналгетици, антидепресивни и триптани). Пациентите се споредени со 80 испитаници од контролната група (различни во однос на регионот), а некои групи на пациенти по еден месец пауза без никаква терапија повторно се мониторирали.

Резултати: Констатирано е дека нема клинички значајни промени во вредностите на креатининот (урина/серум), уреата, електролитите во серумот и GFR. Во однос на специфичните биомаркери на урината (NAG, AAP, γ -GT, микроалбуминурија и α 1 M), утврдени се сигнификантни зголемувања на вредностите кај сите групи пациенти третирали со NSAIDs и комбинирана терапија со Caffein+NSAID во споредба со контролната група на испитаници, а состојбата се нормализира по пауза од еден месец без никаква терапија. При третман на пациенти со неселективни инхибитори на на COX (Piroxicam, Ketoprofen, Ibuprofen), релативно селективни COX2 инхибитори (Nimesulid/Meloxicam) и со селективни инхибитори на COX2 (Celecoxib) при следење на специфичниот биомаркер (микроалбуминурија) е забележана значителна разлика за $p < 0.01$ ** кај пациентите третирали со неселективни инхибитори на COX. При следење на β 2M најголеми отстапувања се забележуваат кај сите пациенти кои беа под терапија на Piroxicam и Ketoprofen, кај 91.7% пациенти под терапија со Ibuprofen, и кај 50% пациенти под терапија со Celecoxib. Но, во случај на комбинирана терапија (аналгетици, триптани и антидепресиви) докажано е значително зголемување на микроалбуминурија.

Заклучок: Со употреба на NSAID, гломеруларните и тубуларните функции се засегнати во краток период кај сите пациенти, меѓутоа разликите помеѓу третираните групи се многу мали и клинички

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

незначителни. Во споредба со овие резултати, кај пациентите кои биле третирани со неселективни инхибитори на COX и комбинирана терапија, се детектирани значителни гломеруларни и тубуларни оштетувања. Следењето на нивоата на специфичните биомаркери можеме да го користиме како сигнали за рано откривање на нефротоксичност. Иако е процесот реверзибилен, можеме да препорачаме постојан мониторинг на бубрежните функции за време на хронична употреба на различни групи на NSAIDs, особено кај пациенти третирани со неселективни инхибитори на COX и комбинирана терапија каде што е потребно посебно внимание при администрацијата.

Клучни зборови: АКІ, нестероидни антиинфламаторни лекови, мигрена, специфични биомаркери.

ABSTRACT

Headache is one of the most common symptoms encountered in the general population as well as in medical practice worldwide. Despite the introduction more than a decade ago of a new class of migraine-specific drugs with superior efficacy, the triptans, NSAIDs remain the most commonly used therapies for the migraine attack. Also non-selective COX inhibitors (Piroxicam, Ketoprofen and Ibuprofen) are most widely-prescribed NSAIDs treatment of headaches. Celecoxib is another NSAID therapy that has been approved in the last several years, with different mechanisms of action.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are capable of inducing a variety of renal function abnormalities. The adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are mediated via inhibition of prostaglandin synthesis by non-specific blocking cyclooxygenase, leading to vasoconstriction and reversible mild renal impairment in hypo perfusion. Prolongation of early detection can lead to acute renal impairment (AKI).

The standard metrics to follow the progression of AKI, like serum creatinine and blood urea levels, are inconvenient and depend on kidney injury. That's why we must use specific markers for early detection. The purpose of the study is to follow the renal function, in patients with cefalea-migraine that has been treated for a long period.

Description of the methodology: We used Jaffe's method for the determination of serum/urine creatinine and enzymatic assays for urea and uric acid in serum and γ glutamyl transferase (γ -GT) in urine and serum. Glomerular Filtration Rate (GFR) was calculated by Cockcroft Gaunt formula and Jon selective electrode (ISE) are used for determination of electrolyte in serum. The colorimetric method was used to determine N-acetyl- β -d-glucosaminidase (NAG) and Alanine Aminopeptidase (AAP). Immunoturbidimetry, nephelometry and photoelectric colorimetry examination was used to determine urinary albumin, microalbuminuria, α 1-microglobulin (α 1 M) and β 2-microglobulin (β 2M) in the urine to monitor glomerular and tubular function. We tested 136 patients with cefalea migraines treated long period of 10, 5 and 1 years with different NSAIDs based on COX inhibition and combined therapy with of (analgetics, antidepressives and triptans) compared with 80 examinees of the control group (different in relation to the region) some groups after one month break without any therapy again was monitoring.

Results: We found that there are no changes in the values of creatinine (urine/serum), urea, electrolyte, in the serum and GFR. When we compare with the specific urine biomarkers (NAG, AAP, γ -GT, microalbuminuria α 1M and β 2-M) where we have high elevation of the values in all groups of patients, especially in patients which were treated with above mentioned NSAIDs and combination therapy with NSAIDs + Caffetin in comparison with the control group of examinees, the situation is normalizing after one month break without any therapy. In the treatment of patients with non-selective COX inhibitors (Piroxicam, Ketoprofen, Ibuprofen), relative selective COX2 inhibitors (Nimesulid / Meloxicam) and selective COX2 inhibitors (Celecoxib) when monitoring specific biomarkers (microalbuminuria), was observed a significant difference of $p < 0.01$ ** in patients treated with non-selective COX inhibitors. When monitoring β 2M, the greatest deviations are observed in all patients who were undergoing therapy with

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Piroxicam and Ketoprofen, with 91.7% of patients treated with Ibuprofen. and with 50% of patients treated with Celecoxib. However, in the case of combination therapy (analgesics, triptans and antidepressants) a significant effect on the increase of microalbuminuria has been demonstrated.

Conclusion: With the use of NSAIDs the glomerular and the tubular functions are affected in short period in all the patients, however the differences between the treated groups are very small and clinically insignificant. Compared with these results, patients treated with non-selective COX inhibitors and combination therapy were found to have significant glomerular and tubular damage. Following the levels of specific biomarkers, we can use them as signals for early detection of nephrotoxicity, because the process is reversible and we can recommend constant monitoring of renal functions during chronic use of different groups of NSAIDs, especially in patients treated with nonselective COX inhibitors and combination therapy requiring special attention when administering them.

Keywords: AKI, Biomarker, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Migraine

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Листа на кратенки

- AAP - Alanin Aminopeptidase (AAP) - аланин аминокпептидаза
- ACE (Angiotensin-converting-enzyme) - ангиотензин конвертирачки ензим
- ANA- (anti-nuclear antibodies) - анти-нуклеарни антители
- AF (Alkaline phoshatase) - алкална фосфатаза
- AIN (Acute Interstitial Nephritis) - акутен интерстициален нефритис
- AKI (Acute kidney injury) - акутно бубрежно оштетување
- ANOVA (Analyses of Variance) - анализа на варијанса
- ARDS - (Acute respiratory distress syndrome) - акутен респираторен дистрес синдром
- AN-(Analgesic nephropathy) - аналгетската нефропатија
- ATN (Acute Tubular Necrosis) - акутна тубуларна некроза
- BBE (Brush border epithelium) - браш бордер четкаст епител
- BUN (Blood Urea Nitrogen) - азот од серумска уреа
- CI (Confidence Interval) - интервал на сигурност
- COX-1 – (cyclooxygenase1) - циклооксигеназа 1
- COX-2 – (cyclooxygenase 2) - циклооксигеназа 2
- COX-3 – (cyclooxygenase 3) - циклооксигеназа 3
- CRP (C-Reactive Protein)- C - реактивен протеин
- CKD-(Chronic renal failure) - хронично бубрежно оштетување
- (CDH)-Chronic Daily Headache (CDH) -Хронична дневна главоболка
- CYR 61(Cysteine-rich angiogenic inducer 61) - ангиогенетски индуктор 61 богат со цистеин
- Cys-C – (Cystatin-C) - Цистатин – C
- DMARDs (Disease modifying antirheumatoid drugs) - антиревматоидни лекови кои се модифицирачи на болеста
- DNA (Deoxyribonucleic acid) - дезоксирибонуклеинска киселина

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) - имуноензимски тест
FABP (Fatty acid binding protein) - врзвачки протеин со масни киселини
Fetuin – A - Фетуин А
FDA (Food and Drug Administration) - Агенција за храна и лекови на (САД)
GFR (Glomerular filtration rate) - брзина на гломеруларна филтрација
GLDH-(Glutamate dehydrogenase) - глутамат дехидрогеназа.
HIV (Human Immunodeficiency virus) - имунодефицитарен хуман вирус
IAP (Intestinal alkaline phosphatase) - интестинална алкална фосфатаза
IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) – меѓународна федерација на
клиничка хемија
(ICHD) - International Health Sciences Conference - Меѓународната класификација на
нарушувања на главоболка
(IHS) - International Headache Society - Подкомитетот за класификација на
главоболките
IFN- γ - (Interferon gamma) - интерферонот- γ
IgA – (Immunoglobulin A) - имуноглобулин А
IgG – (Immunoglobulin G)- имуноглобулин G
IL 18 - (Interleukin-18) - интерлеукин-18
ISE- Ion selective electrode - јон селективна електрода
KIM1 - (Kidney injury molecule-1) - молекула на оштетени бубрези-1
M - средна вредност
MOH - Medication-overuse headache - Главоболка со прекумерна употреба на лекови
MTX - Methotrexate-метотрексат
mRNA - (Messenger Ribonucleic Acid)-m информациона рибонуклеинска киселина
N - број на пациенти
NAG - N-Acetyl- β -(D)-Glucosaminidase - N-ацетил- β -D--глукозамидаза
NAGL (Neutrophil Gelatine - Associated Lipocalin) - хуман неутрофил желатин
асоциран липокалин

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

NADH - Nicotinamide adenine dinucleotide - никотинамин аденин динуклеотид
 NHE3 (The sodium/hydrogen exchanger isoform) - натриум/водород изменувачка
 изоформа 3
 NSAID (Nonsteroidal anti-inflammatory drug) - нестероиден антиинфламаторен лек
 NSAIDs (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs) - нестероидни антиинфламаторни
 лекови
 OPN - osteopontin - остеопонтин
 p - probability - статистички параметар
 PG - prostaglandin - простагландин
 PGD2 - prostaglandin D2- простагландин D2
 PGE - prostaglandin E- простагландин E
 PGE1 - prostaglandin E1- простагландин E1
 PGF2 - prostaglandin F2 - простагландин F2
 PGG2 - prostaglandin G2- простагландин G2
 PGH2 - prostaglandin H2- простагландин H2
 PGI2 - prostaglandin I2 - простагландин I2
 pH - pH вредност
 RA (Reumathoid arthritis) - ревматоиден артритис
 RBP (Retinol binding protein) - ретинол врзувачки протеин
 RF - (rheumatoid factor) - ревматоиден фактор
 RPN - (Renal papillary necrosis) - ренална папиларна некроза
 RRT (Renal Replacement Theory) - теорија на замена (трансплатација) на бубрезите
 SD - (standard deviation) - стандардна девијација
 t1/2 - полувреме на елиминација
 WMA Declaration of Helsinki - хелсиншка декларација за медицински истражувања
 врз луѓе на Светската здравствена асоцијација
 α 1 M - α 1 Microglobulin- α 1-микроглобулин
 α -KG - (α -ketoglutarate) - α - кетоглутарате

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

α -GST - (α -glytathione-S-transferase) - α -глутатион-S-трансфераза

β -GLU - (β -Glucoronidase) - β - глукуронидаза

β 2M - (β 2 Microglobulin) - β 2 микроглобулин

γ -CSF - (cerebrospinal fluid gamma globulin) - гама глобулин на цереброспиналната течност

γ -GT - γ -glutamyl transferase - гама глутамил трансфераза

γ -GT - γ -glutamyl-transpeptidase-гама глутамил транспептидаза

π -GST - π -glutathione-S-transferase - π -глутатион-S-трансфераза

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Содржина

АВСТРАКТ	1
АБСТРАКТ	3
ЛИСТА НА КРАТЕНКИ	5
СОДРЖИНА	9
1. ВОВЕД	11
1. 2. КЛИНИЧКА ПРЕЗЕНТАЦИЈА И ДИЈАГНОЗА НА МИГРЕНА	13
1.2.1 КЛИНИЧКИ ФАЗИ НА МИГРЕНА	14
1.3. Нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAIDs) и бубрези	20
1.4 NSAID и патофизиологија на мигрена	26
1.5 КЛАСИФИКАЦИЈА НА NSAIDS	28
1.6 КЛАСИФИКАЦИЈА НА NSAID ВРЗ ОСНОВА НА СЕЛЕКТИВНА ИНХИБИЦИЈА НА COX	29
1.7 ФАРМАКОКИНЕТИЧКА КЛАСИФИКАЦИЈА НА NSAIDS	35
1.8 ПАТОФИЗИОЛОГИЈА	37
1.9 ВИДОВИ РЕНАЛНИ ЕФЕКТИ НА NSAID	42
1.9.1. АКУТНО БУБРЕЖНО ОШТЕТУВАЊЕ (АКИ)	43
1.10. БИОМАРКЕРИ ЗА РАНО ДИЈАГНОСТИЦИРАЊЕ НА АКИ	48
1.10.1 N-acetyl- β -glucosaminidase	56
1.10.2 Гама-глутамил трансептидаза (GGT).....	57
1.10.3 β 2-микроглобулин.....	58
1.10.4 α 1-микроглобулин.....	59
1.10.5 Ретинол врзувачки протеин	60
1.10.6 Цистатин-Ц.....	61
1.10.7 Микроалбуминурија	63
1.10.8 Молекула на оштетени бубрези-1	65
1.10.9 Кластерин (Clusterin)	66
1.10.10 Хуманиот неутрофилен желатиназа асоциран липокалин	67
1.10.11 Интерлеукин-18.....	69
1.10.12 Протеини за врзување на масни киселини на црниот дроб (L-FABP)..	70
1.10.13 Натриум/водород изменувачка изоформа	71
2. ЦЕЛИ	72
3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЕН ДЕЛ	73

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

3.1 Материјал за анализа	73
3.2 Реагенси	76
3.3 Принцип на методи:.....	78
3.4 Методи и инструменти	81
3.4.1 Методи	81
3.5 Статистичка обработка на податоците	83
4. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА.....	84
6. ЛИТЕРАТУРА	156

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

1. Вовед

Главоболката е една од најчестите симптоми кај општата популација, како и во медицинската пракса во светот со преваленција од 8% кај мажите и 12-15% кај жените. Мигрената е најчестата причина за главоболка и придонесува до невролошко нарушување со сериозен социо-економски товар. Мигрената влијае на околу 13% од возрасните, а нејзината распространетост се движи помеѓу 12% и 20% во различни земји во светот. Мигрената е почеста кај жените отколку кај мажите, со преваленца од 19% и 7%, соодветно. Околу 80% од пациентите пријавуваат семејна историја (Lipton et al, 2001; Stewart et al, 1992; Rozen 1999). Споредбено со таа статистика во Македонија бројот на болни од мигрена би бил 200 000. Бидејќи мигрените влијаат врз луѓето во најпродуктивните години (група од 25 до 50 години), директните и индиректните трошоци имаат значително влијание врз општеството. Директните трошоци се околу една милијарда долари годишно, а индиректните трошоци за изгубеното време на работа, училиште и дом резултираат со околу 5,6 милијарди долари на 17,2 милијарди долари годишно (Elisabeth H. et al, 2009).

И покрај воведувањето пред повеќе од три децении на нова класа на мигрена специфични лекови со супериорна ефикасност, триптаните, NSAIDs остануваат најчесто користените терапии за нападот на мигрена. Некои групи се лесно достапни и обично се многу поевтини од триптаните што придонесува во нивната злоупотреба (John F. Rothrock, MD, 2011). Нивната употреба во мигрена е проследена од нивното аналгетско, антиинфламаторно и антипиретично дејство вклучувајќи ги и другите етиологии на болката, поддржана од индиректен доказ дека простагландините се вклучени во патофизиологијата на мигрената (Tulunay, et al 2000). Според Derry, и соработниците докажано е дека Диклофенак покажал голема ефикасност во рангирањето на терапевтските опции за лекување на мигрена (Derry et al, 2014). Главното дејство на конвенционалните NSAIDs е неселективната

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

инхибиција на двете изоформи, за разлика од NSAIDs кои се специфични само за инхибиција на COX-2, кои исто така се ефикасни во мигрената. Новите COX-2 инхибитори (coxibi) се високо ефикасни и побрзо апсорбирани од неселективни инхибитори, можат да обезбедат клинички придобивки кај мигрената преку постигнување на брз механизам на дејствување за акутно лекување, и спречување на развојот на централна сензибилизација, што ја намалува веројатноста за успешен исход. Мелоксикам е уште еден NSAID кој беше одобрен во последните неколку години. Диклофенак натриум е инхибитор - на двете COX1 и COX2 (Quiralte et al., 2007), но, мелоксикам е селективен COX2 инхибитор (Furst, 1997; Gurocak et al., 2010). Quiralte и соработниците потврдиле дека Diclofenac natrium еден од најшироко пропишаните NSAIDs во светот. Според Sagar и соработниците е докажана ефикасноста при употреба на нова орална течна формулација на Celecoxib, кај возрасни со мигренозни епизоди (Sagar, 2017). Според голем број автори е докажана ефикасноста на Aspirin, Diclofenac Kalium, Ketoprofen и Naproxen natrium при акутни мигренозни главоболки (JohnF. Rothrock, MD, 2011).

Првиот нестероиден антиинфламаторен лек - nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) е ацетил салицилната киселина која е синтетизирана од страна на Feliks Hofman во 1897 година. Во 1960 година е синтетизиран Indomethacin. Во 1971 година е откриен ензимот циклооксигеназа 1 (COX-1) и циклооксигеназа 2 (COX-2), што довело до разјаснување на механизмот на дејство на NSAID, а подоцна е откриена и циклооксигеназа 3 (COX-3), со што се придонело за откривање нови видови на NSAIDs. Денес, овие лекови се меѓу најупотребуваните лекови во светот. Дневно ги конзумираат околу 30 милиони луѓе во целиот свет, на редовна терапија се околу 70 милиони, а се препишуваат околу 500 милиони пати годишно (Seager et al., 2001; D. Uzeiri. Havziu, 2014).

И покрај многубројните позитивни ефекти, сепак, NSAIDs не ги исполнуваат очекуваните резултати. Последниве години, голем број студии докажале дека користењето на NSAID покажува одредени несакани ефекти, од кои

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

најчести се гастроинтестиналните, реналните, хепаталните, хематопоеичните, кардиоваскуларните и др. Гастроинтестиналните негативни ефекти се повеќе истражувани и квантифицирани, но многу помалку се знае за нефротоксичниот ефект на NSAID (Huerto et al., 2005; D. Uzeiri. Havziu, 2014).

Пролонгираната употреба на NSAID може да биде поврзана со некои видови бубрежни оштетувања. Првпат овој проблем е пријавен во 1950 година и овие болести биле препознати како сериозни, скапи, потенцијално превентивни и излечливи здравствени проблеми (Berstein, 1984). Според статистички податоци, во 1987 година, во врска со продажбата и употребата на NSAIDs, се докажало дека тие се вбројуваат меѓу 10-те најпродавани и најупотребувани лекови и за една година нивната продажба се зголемила за 21%. Широката достапност и употреба на NSAIDs ја зголемила загриженоста за реналната безбедност од NSAID (Cayen, 1989; D. Uzeiri. Havziu, 2014).

1. 2. Клиничка презентација и дијагноза на мигрена

Клиничката презентација на мигрената може да варира од пациент до пациент, па дури и во рамките на истата индивидуа, може да варира од еден напад до друг.

Се карактеризира со рекурентни напади на пулсирачка, еднострана главоболка често придружена со гадење и повраќање, фото и фонофобија. Кај околу 20% од пациентите главоболката се претпоставува од аура која се состои од транзиторни невролошки симптоми, најчесто scintillating scotoma. Мигрената може да остане недијагностицирана кај многу пациенти поради широкиот спектар на појавување, што често резултира со неправилна дијагноза, синуси или како хипертензивна главоболка. Таквите погрешни дијагнози може да доведат до несоодветен третман (Cady R, et al., 2005; Lipton et al., 2001). Поткомитетот за класификација на главоболките-International Headache Society (IHS) развил сеопфатен систем за

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

класифицирање на мигрена, што може да биде корисно со други алатки за да се помогне во дијагностицирањето на процесот (Giffin et al 2003).

Во IHS класификацијата, главоболката е класифицирана во примарна главоболка која е функционална и секундарно која е органски, од метаболички нарушувања или главоболки предизвикувани од лекови (IHS, 1998). Примарната хронична главоболка вклучува мигрена, главоболка во вид на тензија и кластер главоболка, додека секундарната хронична главоболка се состои од хронична посттрауматска главоболка и хронична главоболка поврзана со употреба на супстанции. Во IHS класификацијата, периодот што означува „хронична“ уште не е утврдено. Сепак „хронична главоболка од типот на тензија“ значи главоболка од тензија која се јавува најмалку 15 дена месечно во текот на 6 месеци „хронична кластер главоболка“ се јавува повеќе од една година без ремисија или со траење на ремисија помалку од 14 дена. Според тоа, „хроничен“ значи период од 6 до 12 месеци или повеќе. Во литературата, Ленс (Lance, 1982) ја класифицираше главоболката како „акутна“, „субакутна“ и „хронична“, опишувајќи под наслов хронична главоболка каде што „кај пациентот има главоболка за една година или повеќе години што потекнува од тумор или друго сериозно нарушување. Ако главоболките на пациентот биле постојани по карактер за 5 години или повеќе и е утврдено дека не се предизвикани од интракранијален тумор“ (Mitsunori Morimatsu, 2004).

1.2.1 Клинички фази на мигрена

1. Фазата на пред-главоболка ја вклучува претчувствителната фаза и мигрената аура. Оваа фаза може да доведе до главоболка со часови до денови, кои зафаќаат од 20% до 60% од пациентите. Карактеристиките на претчувствителната фаза се физички и соматски, во споредба со аура фазата, која покажува повеќе невролошки карактеристики.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

2. Фазата на главоболка се карактеризира со мачина, пулсирачка болка во фронтотемпоралниот регион, која обично трае од 4 до 72 часа. Болката може да варира од благи до тешки тежини и може да ескалира во текот на главоболката. Можат да бидат присутни nausea, повраќање, автономни симптоми, назална конгестија и лакримација (Lipton et al, 2001; Giffin et al, 2003), гадење и повраќање кое се смета како резултат на директно активирање на trigeminal thalamic и spinal thalamic tract (Tepper et al, 2006).

3. Резолуцијата (post-dramal фаза се состои од замор и раздразливост, трае еден ден или два; ова понекогаш се нарекува како „мигрена мамурлак“. Иако овие три фази се карактеристични за фазите на мигрена, многу пациенти не поминуваат низ фазите на таков типичен начин; тие можат да доживеат само некои од овие клинички карактеристики, или болката може да се претстави на повеќе атипични начини (Lipton et al., 2001; Giffin et al., 2003). Оперативните клинички критериуми за дијагностицирање на мигрена со или без аура се дефинирани во Меѓународната класификација на нарушувања на главоболка - International Health Sciences Conference (ICHD) (Табела 1) (ICHD, 2004).

Табела 1. Општи дијагностички критериуми за Мигрена

Table 1. General diagnostic criteria for Migraine

Мигрена без аура

А. Најмалку 5 напади што ги исполнуваат критериумите Б-Д.

Б. напади на главоболка што трае 4-72 часа (нетретирани или неуспешно третирани).

Главоболката има најмалку 2 од следниве карактеристики:

-Унилатерална локација;

-Пулсирачки квалитет;

-Средна или интензивна болка;

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

-Поглавје или предизвикување избегнување на рутинска физичка активност.

Д. Во текот на главоболката најмалку 1 од следниве:

-Nausea и / или повраќање;

-Фотофобија и фонофобија;

Не се припишува на друго нарушување

Мигрена со аура

А. Најмалку 2 напади што ги исполнуваат критериумите Б-Д.

Б. Аура која се состои од барем едно од следните, но нема моторни слабости:

- целосно реверзибилни визуелни симптоми, вклучувајќи позитивни карактеристики (на пример, треперење на светла, точки или линии) и/или негативни карактеристики (односно, губење на видот);

- целосно реверзибилни сензорни симптоми, вклучувајќи позитивни карактеристики (т.е. игли и игли) и/или негативни карактеристики (т.е. вкочанетост);

- целосно реверзибилно дисфазно говорно нарушување.

С. Уметност најмалку две од следниве:

- хомонимни визуелни симптоми и/или унилатерални сензорни симптоми;

- барем еден симптом на аура се развива постепено над ≥ 5 минути и/или се појавуваат различни симптоми на аура за една наредна над ≥ 5 минути;

- секој симптом трае ≥ 5 и <60 минути.

Д. Главоболката која ги исполнува критериумите В-Д за мигрена без аура започнува за време на аурата или следи аура во рок од 60 минути.

Е. Не се припишува на друго нарушување.

Извор: Arpad Pardutz *et al*, 2010

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

1.2.2. Главни нарушувања присутни при хронична главоболка

Мигрена без аура

Обично, овој вид главоболка има карактеристики на еднострана локација и пулсирачки квалитет, отежнато одење или слично физичка активност, која трае 4 до 72 часа ако не се лекувани или неуспешно третирани. Тоа е од умерен или тежок интензитет, ги забавува дневните активности. За време на нападите гадењето, повраќањето, фотофобијата и фонофобијата се чести. Фреквенцијата на напади се разликува од еднаш во неколку години до неколку пати на секој месец. Ослободување од ментален стрес и одредена храна како што е сирењето, чоколадото и црвеното вино предизвикуваат напади, како и менструалниот циклус кај жените. Преваленцијата на мигрената без аура кај жени е два до три пати повеќе од кај мажите. Триптаните се специфичен лек за поврат на нападите (Silberstein, S.D, 2001).

Мигрена со аура

Кај овој вид главоболка мигренозните напади следејќи ги невролошките симптоми локализирани на церебралниот кортекс и мозочното стебло, која се состои од еднострано scintillating scotom, хемисензорни нарушувања, хемиплегија или афазија. Аурата трае 5 до 20 минути, обично помалку од 60 минути, потоа преминување во фаза на главоболка. Природата, интензитетот, времетраењето, фреквенцијата и провоцирачките фактори на главоболка се речиси исто како и кај „мигрената без аура, како и односот на полот во преваленцата (Silberstein, S. D, 2001).

Тензичен епизоден вид на главоболка

Напади на главоболка кај овој вид се јавуваат постојано со времетраење од 30 минути до неколку денови. Обично, тие се јавуваат со притисок или затегнување квалитетна, билатерална локација, особено во окципиталните или темпоралните

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

региони. Тие се со благ интензитет, не се придружени со гадење или повраќање (анорексија може да се појави), како и со фотофобија и фонофобија. Преваленцата кај жените е нешто почеста отколку кај мажите, што е од 1 до 1,5 пати за разлика од кај мажите. Поделена е на два вида во зависност од тоа дали се поврзани или не, со нарушувања на перикраниалните мускули (Silberstein, S. D, 2001).

Хронична главоболка во вид на напнатост

Типични тензични главоболки

Главоболки од овој вид се јавуваат за најмалку 15 дена месечно над 6 месеци. Природата, интензитетот и локацијата се исти како типичните епизодни главоболки, што може да биде трансформирана во хронична напнатост на главоболката од злоупотреба на аналгетици. Неговата поделба исто така се состои во два вида во зависност од тоа дали се поврзани или не, со нарушувања на перикраниалните мускули (Silberstein, S. D, 2001).

Кластер главоболка

Кластерот главоболка преставува главоболка со силна еднострана измачувачка болка со печење во орбиталните, супраорбиталните или темпоралните региони. Трае од 15 до 120 минути, асоцирано со лакримација, назална конгестија, ринореја, потење во челото и лицето, миоза, птоза и/или едем на очните капаци. Гадењето е често, но повраќањето е ретко. Нападите се случуваат секој ден, скоро во исто време и сериски траат со недели или месеци и се повлекуваат после период без напад од месеци или години. Се нарекува хроничена кластер главоболка кога серијата за кластери продолжува повеќе од една година без ремисија или со ремисија трае помалку од 14 дена. Преваленцата на кластерска главоболка кај мажите е 2 до 5 пати повеќе од таа кај жените. Субкутаната апликација на триптани или вдишување на 100% кислород предизвикува итно подобрување на главоболката кај повеќе од 80% од пациентите (Silberstein, S. D, 2001).

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Хронична пароксизмална хемикранија

Претставува главоболка со силна еднострана измачувачка болка со печење во орбиталните, супраорбиталните или темпоралните региони, доста слична на онаа на кластер главоболката, иако времетраењето е од 2 до 45 минути, а фреквенцијата е обично повеќе од 5 пати на ден, со пократко времетраење и поголема фреквенција од оние на кластер главоболката. Гадењето и повраќањето се ретки. Почесто се јавува кај жените, преваленцата е 2 до 3 пати поголема од мажите. Индометацинот драматично ги спречува нападите за разлика од фактот дека е неефикасен за кластер главоболка (Silberstein, S. D, 2001).

Идиопатска прободувачка главоболка

Преодната болка во прободување се јавува спонтано во распределбата на првата димензија на тригеминалниот нерв без основа на органски заболувања. Болката трае кратко време, со нередовни интервали. Се појавува почесто кај лица со мигрена. Indomethacin ги спречува нападите (Silberstein, S. D, 2001).

Хронична дневна главоболка- Chronic Daily Headache (CDH)

CDH значи главоболка која трае подолго од 4 часа, што се случува повеќе од 15 дена во еден месец, не е поврзана со структурна или систематска болест. Се вели дека 4 до 5% од општата популација страда од овој вид главоболка, и дека 0,5% имаат силна главоболка секој ден. Иако не е вклучена во класификацијата IHS, очигледно е важна во дневните клинички практики. Silberstein et al., (2001), ја предложи класификацијата на (CDH), додавање и надополнување класификација на IHS (Табела 2). Преголема употреба на лекови (лекови против мигрена, аналгетици,

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

итн.) Често предизвикува (CDH), а со тоа и поделбата на CDH, се заснова на поврзаноста со лекови, прекумерна употреба лекови или не (Silverstein, S.D,2001).

Табела 2. Предложена класификација на хронична дневна главоболка

Table 2. Suggested classification of chronic daily headache

Дневна или скоро дневна главоболка трае повеќе од 4 часа повеќе од 15 дена месечно.
Хронична мигрена (претходно трансформирана мигрена) - од прекумерна употреба на лекови; - без прекумерна употреба на лекови. Хронична главоболка во вид на напон - од прекумерна употреба на лекови; - без прекумерна употреба на лекови. Нова дневна постојана главоболка - од прекумерна употреба на лекови; - без прекумерна употреба на лекови. Хемикранија континуа - од прекумерна употреба на лекови; - без прекумерна употреба на лекови.

Извор: Silverstein, S.D. *et al.* 2001.

1.3. Нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAIDs) и бубрези

Дејството на NSAIDs се заснова на блокада на циклооксигеназата, кој е клучен ензим во синтезата на простагландините. Циклооксигеназата 1 (COX-1) ги синтетизира простагландините кои се потребни за нормални физиолошки функции на организмот, додека циклооксигеназата 2 (COX-2), нормално не е присутна во

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

организмот, се појавува само при јавување на воспалителни процеси и учествува во синтезата на патолошките простагландини кои ги посредуваат воспалителните процеси. Затоа е разбирливо дека со блокада на COX-2, можеме да го спречиме воспалителниот процес. Парадоксот е во тоа што најголемиот број на NSAIDs ја блокираат и COX-1 (Raz, 2002) а не само COX – 2, што значи дека таквите лекови ја блокираат синтезата на сите простагландини, а со тоа и нормалните физиолошки функции (Parezela et al., 2001). Неспецифичното блокирање на ензимот доведува до континуирана вазоконстриктивна активност на леукотрините, ангиотензинот II, вазопресинот, ендотелинот и катехоламините. Кај лица со нормални вредности на електролити и вода не доаѓа до редукција на брзината на гломеруларна филтрација - Glomerular filtration rate (GFR), но при услови на бубрежна хипоперфузија може да резултира со акутно бубрежно оштетување - Akute kidney injury (AKI). NSAIDs предизвикуваат хиперенинемија и хипоалдостеронизам, намален проток во дисталните тубули со зголемена реапсорпција и намалена екскреција на натриум и хлориди при што се намалува внесот на натриум во клетките, за размена на натриум-калиум во дисталните нефрони што се одразува со хиперкалемија и хипонатремија (Welton, 1999; Ejaz et al., 2004, D.Uzeiri.Havziu, 2014). Релативно висока е инциденцијата на поврзаноста на NSAID и реналните оштетувања. Kamal Hassan et al., известиле за 11 возрасни пациенти со AKI како резултат од инхибиција на Metamizol natrium (Rosi et al., 2006; Kamal Hassan et al., 2011). Indomethacin е NSAID кој најмногу го намалува GFR. Naproxen, Diclofenac, Piroxicam, и Ibuprofen имаат средно дејство. Aspirin е NSAID најмалку што дејствува во GFR. И покрај тоа, индукцијата COX-2 почесто се забележува на воспалителните места, конститутивно е изразена во бубрезите и има важна функција во одржувањето на бубрежната хемодинамика. Сепак, ваквите лекови имаат бубрежни ефекти слични на неселективните инхибитори, контраиндицирани за пациенти со бубрежна инсуфициенција (Kurella et al., 2003).

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Точната доза на аналгетици што треба да се тестира е нејасна, но дневниот внес на 5-8 таблети во текот на 5 години резултира во клиничка нефротоксичност. Клинички пациентите се појавува со полиурија. До неодамна, СОХ-2 инхибиторите се промовираа како ренопротективни лекови, но веќе не се сметаат земајќи ги предвид последниве повеќекратни извештаи на случаи за бубрежна токсичност во постмаркетинските сондажи. Сепак, постои и утврден ризик помеѓу хроничен аналгетски внес и развој на бубрежни заболувања. Националната фондација на бубрезите-National Kidney Foundation ја дефинира аналгетската нефропатија analgesic nephropathy (AN) како „болест како резултат на вообичаено конзумирање во текот на неколку години мешавина која содржи најмалку два аналгетика и обично кодеин или кофеин (Sampathkumar, K., 2016).

Проблемот добива поголеми димензии кај оние пациенти со висока предиспозиција кон нефротоксичност - опишани како група пациенти „под ризик“, во кои се вклучени пациенти на постара возраст, со бубрежни заболувања, хиповолемија при секундарна терапија со диуретици, со конгестивни срцеви заболувања, хипертензија, цироза, дијабетес, аминоглюкозидни антибиотици, при прекумерна употреба на NSAIDs, мешавини на аналгетици (D. Uzeiri. Havziu, 2014; Unswort et al., 1987; Welton, 1999).

Различни епидемиолошки истражувања покажаа дека различни типови на аналгетици може да предизвикаат нефротоксичност, особено кај хронични пациенти, поврзано со прекумерна употреба на аналгетици, триптани, нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAIDs), опиоиди или комбинации на лекови. Главоболка со прекумерна употреба на лекови -Medication-overuse headache (МОН), при што е зголемен ризикот од нефротоксичност припаѓа особено група на пациенти што злоупотребуваат NSAIDs (Bellei et al., 2012). Главоболката со прекумерна употреба на лекови (МОН), е причина за хронична дневна главоболка, каде што се јавуваат главоболки 15 или повеќе дена месечно кога терапевтскиот агенс се користи претерано и редовно за 3 или повеќе месеци (International

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Classification of Headache Disorders, 2004). Околу 40% од присутните пациенти во центрите за главоболка претставуваат хронична форма на главоболка и 80% од овие субјекти претерано користат симптоматски лекови кои вклучуваат аналгетици, специфични лекови за мигрени (како што се триптани), опиоиди или комбинации на лекови (Meng ID et al, 2011).

Иако МОН има преваленца од 1-2% од општата популација, тоа претставува соодветен здравствен проблем поврзан со значителен долгорочен морбидитет и инвалидитет (Diener HC, 2004). МОН се манифестира како зголемена фреквенција и интензитет на мигренски напади и како зголемена чувствителност на стимули кои предизвикуваат епизоди на мигрена (De Felice, 2011). Голем број на автори укажуваат дека МОН се јавува кај 1-4% од општата популација, со преваленца која е слична во различни земји, но со повисока инциденција кај жените отколку кај мажите, со понизок социо-економски статус, намален здравствен квалитет на живот, зголемена главоболка-поврзани со товарот (вклучувајќи ги и оштетувањата во професионалното, социјалното и семејното функционирање), ремисија на мигрена за време на бременост и психијатриски случаи (депресија, анксиозност и хронична болка) и медицински коморбидитети (хипертензија, дијабетес, висок холестерол и дебелина) (Aaseth K, et al., 2008; Buse DC, et al., 2010).

Покрај тоа, постојат докази засновани на улогата на генетскиот фактор во развојот на МОН и дека се јавува како континуитет на хронична мигрена при прекумерна употреба на симптоматски лекови (Di Lorenzo, et al., 2009, Silberstein SD, et al., 2005).

Механизмот на дејствување во главоболка со прекумерна употреба на лекови не е јасно, но се смета дека е поврзана со дисрегулацијата во серотонергична трансмисија (Paemeleire K, et al., 2006). Иако специфичните механизми што доведуваат до МОН, остануваат непознати, неколку студии укажуваат на тоа МОН може да вклучи процеси на засилување, вклучувајќи опаѓачко олеснување и „централна сензибилизација“, а и зголемена ексцитабилност на спиналниот и

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

медуларниот дорзален рог неврони произлегуваат од континуиран влез на Cfiber ноцицепторите (Dodick D, 2006; De Felice M, 2011). Ова може да доведе до алодинија на кожата, невролошка состојба која се карактеризира со болка предизвикана од допир, извлечена преку обична не-ноцицептивна стимулација на кожата (Bigal ME et al., 2008; Lipton RB et al., 2008). Како маркер на централна сензибилизација, алодинијата е предложена како афактор на ризик за прогресија кон хронична мигрена (Lipton RB et al., 2008).

Неодамна, развојот на МОН беше поврзан со долготрајни адаптивни промени што се случуваат во рамките на периферниот и централниот нервен систем. Претклиничките студии покажале дека се повторува или континуиран третман со антимигренозните лекови резултираа со постојана дорегулација на невротрансмитери во рамките на орофациал поделбата на тригеминални ганглии и во развојот на алодинија на кожата, во одговор на предизвикувачи на мигрена, дури и неколку недели по прекинот на антимигренозни лекови (De Felice et al., 2011). МОН може да се разликува како едноставен (МОН Тип I) или комплексен (МОН Тип II). Може да се разликува како едноставен (МОН Тип I) или комплексен (МОН Тип II). Едноставни случаи вклучуваат релативно краткотрајно и скромно претерано користење на лекови, минимален психијатриски придонес, и нема историја на релапс по повлекување на лекот. Спротивно на тоа, сложените случаи честопати се презентирани со повеќе психијатриски коморбидитети и историја на релапс (Mehlsteibl D, 2011).

Според Меѓународната класификација на нарушувања на главоболка, критериумите за трета бета верзија (ICHD-III β) - International Classification of Headache Disorders 3rd beta edition (ICHD-III β) - divides – за главоболка со прекумерна употреба на лекови (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2013) ги дели на:

A. Главоболка присутна на > 15 дена / месец.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Б. Редовна прекумерна употреба за > 3 месеци од една или повеќе лекови кои можат да се земаат за акутни и/или симптоматски третман на главоболка.

Главоболката се развила или значително се влошила за време на прекумерна употреба на лекови (за едноставни аналгетици и за комбинација на акутни лекови, внесувањето мора да биде 15 дена или повеќе месечно за триптани, ерготамини, опиоиди и комбинација аналгетици; 10 дена месечно доволно за да се добие дијагноза на МОН). Една неодамнешна епидемиолошка студија во врска со нарушувања предизвикани од лекови го докажаа дека претераната употреба на лековите може да доведе до нефротоксичност и потенцијал за бубрежно оштетување (Davies P et al 2012; Negro A, et al 2011). Особено, нефротоксичноста поврзана со лекови изнесува 18-27% од сите акутни бубрежни нарушувања во САД и лековите може да влијаат на сите аспекти и секој дел од структурата на бубрезите од различни механизми на бубрежни дисфункции (Taber SS, et al., 2008). Според Rahman A, et al., (1993) студирани е моделот на употреба на аналгетици, злоупотребата и фреквенцијата на аналгетично-поврзаната нефропатија кај 79 пациенти со хронична главоболка. Шеесет и осум од овие пациенти имале мигрена. Голем број од пациентите биле корисници на комбинација на аналгетици (81%), додека 19% биле корисници на монотерапија на аналгетици за главоболка, при што 96,2% од пациентите биле корисници на нестероидни антиинфламаторни лекови проследени со Paracetamol (70,9%) и соединенија на Aspirin, Phenacetin и Coffein (5,1%). Mefenamic acid беше една од најчесто користените нестероидни антиинфламаторни лекови (97,4%). Од 65-те пациенти, 45 биле оние кои злоупотребувале аналгетици, извршиле интравенски урограм или ултразвук, каде што бубрежна папиларна некроза била документирана само кај еден пациент. Кај три пациенти (4,6%) е забележано благо покачување на нивото на креатинин на серум. Блага протеинурија со помалку од 1 g/L е забележена кај 27,7% пациенти. Според нив е заклучено дека употребата и злоупотребата на аналгетици е честа појава кај пациенти со хронична главоболка и е докажана мала краткотрајна

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

инциденца на нефропатија поврзана со аналгетици од 2,2% и бубрежно оштетување од 4,6% (Rahman A, et al., 1993).

1.4 NSAID и патофизиологија на мигрена

Активирањето на тригеминоваскуларниот систем (TGV) е основен механизам за генерирање болка за време на нападот на мигрена. Тригерите кои го активираат TGV остануваат контроверзни и можат да бидат повеќекратни. Активираниите ноцицептори ослободуваат неврпептиди вклучувајќи го пептидот поврзан со калцитонински ген (CGRP), супстанца P (SP) и неврокинин A (Ebersberger et al, 1999). Во периферната крв и плунка зголемено е нивото на CGRP и SP забележено е кај пациенти и кај модели од експериментални животни при напади на мигрена. Ослободените неврпептиди предизвикуваат стерилно невругено воспаление кај dura mater, при што крвните садови се шират и понатаму. Се појавува плазма протеинска екстравазација (PPE), масните клетки дегранулираат ослободуваат хистамин и полиморфонуклеарни леукоцити (Williamson D. J., et al., 2001). Ослободените воспалителни супстанции ги стимулираат тригеминалниот првобитните ноцицептори и предизвикуваат периферна сензибилизација (Strassman A. M., et al., 1996). Ова се смета дека корелира за време на нападот на мигрена со вознемирувачки карактер на болката во главата и неговото влошување со маневрите на Valsalva, вклучувајќи и физички вежби, виткање, кашлање или кивање (Blau J. N., et al., 1986).

Многу експериментални резултати ја поддржуваат улогата на циклооксигеназите во периферната активација на тригеминоваскуларниот систем. И двете COX-1 и COX-2 изоформи се присутни во dura mater. COX-1 се наоѓа кај дуралните мастоцити и малите и средните крвни садови, додека COX-2 може да се најде кај дуралните макрофаги и некои акрони кои содржат CGRP. Отпуштањето

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

на простагландин E2 (PGE2) од dura mater кај експерименталните животни е забележано по хемиска или електрична стимулација. Како и при третирање со ASA може да ја намали менингеалната ноцицепција. Naproxen, исто така, ја намалува активацијата на dura nociceptor и намалената периферна ноцицептивна сензибилизација (Arpad et al., 2010) ASA или Indomethacin го намалуваат PPE во dura mater после електрична стимулација на гасерискиот ганглион, Schuh et al, (2006) рапортирале дека селективниот парекоксибен селективниот инхибитор на COX-2 е исто така ефикасен во слични експериментални услови (Schuh et al., 2006). Овие резултати ја нагласуваат важноста на циклооксигеназниот систем во периферната рака на TGV и укажуваат на тоа дека NSAIDs можат да бидат ефикасни во терапијата со мигрена преку дејство на овие периферни ноцицептори (Pardutz, 2010 ; Yang G.Y. et al., 2009). Спротивно од другите автори Wilam и соработниците потврдиле дека при инхибиција на синтезата на простагландин посредувано од NSAID се спречува неурогено посредуваното воспаление во тригеминоваскуларниот систем и намалување на болката, но истовремено инхибицијата на простагландин во бубрезите може да го намали бубрежниот проток на крв и брзина на гломеруларна филтрација, со што се промовира задржувањето на натриум и вода. Клинички, ова може да доведе до развој на едем и губење на контрола на крвниот притисок. Пациентите со срцева слабост - heart failure (HF), хепатална цироза со асцит или оние со хронична бубрежна болест се со најголем ризик за развој на акутна бубрежна инсуфициенција предизвикана од NSAIDs, поради ефектите на NSAIDs врз бубрежната хемодинамика. Овој ризик е присутен дури и кога се користат циклооксигеназа-2 селективни NSAIDs. Од овие причини, употребата на NSAIDs може да се смета како релативна контраиндикација кај пациенти со хепатална цироза со асцит, хронична ренална инсуфициенција и хипертензија (William et al., 2003). Kamal и соработниците рапотирале 11 возрасни пациенти кои развиле АКІ по ингестија на Metamizole natrium (Kamal et al., 2011).

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Од другата страна последниве студии од Weng S-C и соработниците (2017) потврдиле дека мигрената може да биде независен фактор на ризик за СКИ, особено кај помлади пациенти со долготрајна употреба на нестероидни антиинфламаторни лекови без медицинска контрола (Weng S-C, et al., 2017). NSAIDs сè уште се најкористените ефикасни агенси во третманот на лесни до умерени мигренски напади, особено земајќи го предвид фактот дека со употреба на COX-2 инхибиторите се минимизираат сериозните гастроинтестинални негативни ефекти. Сепак, нивната нефротоксичност сè уште загрижува и останува главен предмет за испитувања и научни истражувања при нивната употреба (Human et al., 1996; Brater, 2002; D.Uzeiri.Havziu, 2014).

1.5 Класификација на NSAIDs

Според хемискиот состав, NSAIDs се класифицираат во неколку класи, претставени во Табела 1 (Ippokratis et al., 2011).

Табела 3. Класи на нестероидни антиинфламаторни лекови

Table 3. Classes of non-steroidal anti-inflammatory drugs

Класи	Лекови
Салицилати	<ul style="list-style-type: none"> • Aspirin (ацетил салицилна киселина) • Salsalate (Салсалати). • Diflunisal (Дифлунисал)
Неацетилни салицилати	<ul style="list-style-type: none"> • Magnesium salicylate (Магнезиум салицилат) • Choline magnesium trisalicylate (Холин магнезиум трисалицилат). • Ibuprofen
Деривати на пропионска киселина	<ul style="list-style-type: none"> • Ketoprofen • Naproxen • Fenoprofen • Flurbiprofen • Oxaproxin
Фенамати	<ul style="list-style-type: none"> • Mefenamic acid (Мефенаминска киселина) • Meclofenamate Sodium (Меклофенамат натриум)
Индоли	<ul style="list-style-type: none"> • Indomethacin • Sulindac • Tometin Sodium (Тометин натриум)

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Оксиками	• Piroxicam • Meloxicam
Фенилацетична киселина	• Diclofenac Natrium (Диклофенак натриум) • Diclofenac Kalium (Диклофенак калиум)
Деривати на пиразол	• Phenylbutazone
Деривати на пиролизин	• Ketorolac
Деривати на пиранокарбоксилна киселина	• Etodolac

Како најчесто препишуван NSAIDs се споменува Indomethacin (Gadwel et al., 2013). Група автори (Ng LE, 2008 et al.; Andalib et al., 2011) ги споредувале ефектите на истите дози на различни хемиски групи на неселективни NSAIDs (Diclofenac Natrium и Meloxicam) врз бубрежните ткива кај експериментални глвци, вршејќи хистопатолошка анализа. Потврден е значителен степен на нефротоксичност на Diclofenac Natrium во споредба со Meloxicam, при што не е откриено значително ткивно бубрежно оштетување. Авторите сугерираат замена на Diclofenac Natrium со Meloxicam. Благ ренални тубуларни оштетувања потврдени се при третирање на експериментални свињи со Meloxicam (Rausser et al., 2010) и при третирање на експериментални стаорци со Diclofenac Natrium (Aydin et al., 2007). Yasmeen и соработниците (Yasmeen et al., 2007) посочуваат дека при третирање на албино стаорци со Diclofenac се индуцира исхемично бубрежно оштетување, проследено од инхибицијата на синтеза на простагландини во бубрежните артериоли. Indomethacin предизвикал вакуолна дегенерација на проксималните тубули и фокусна тубуларана атрофија (Clive et al., 1984; D. Uzeiri. Navziu, 2014).

1.6 Класификација на NSAIDs врз основа на селективна инхибиција на COX

Врз основа на селективната инхибиција на COX определена според коефициентот COX-1/COX-2 IC 50 (Sylejman et al., 2007), NSAIDs се поделени на:

- Селективни COX-1 инхибитори како што е Aspirin со коефициент COX-1/COX-2 IC 50 од 0,01.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

- Неселективни COX инхибитори (лекот подеднакво ги инактивира двете изоформи на циклооксигеназата): со коефициент COX-1/COX-2 IC 50 помеѓу 0,5 и 3;
- Релативно селективни COX-2 инхибитори - се одликуваат со помала инактивација на ензимот COX-1: како што се Meloxicam, Nimesulide, Diclofenac, со коефициент COX-1/COX-2 IC 50 помеѓу 10 и 20;
- Високо селективни COX-2 инхибитори, прототип на целекоксиб (celecoxib) со коефициент COX-1/ COX-2 IC 50 помеѓу 140 и 250, искучително инхибитори, само на COX-2, познати се под името коксиби и наречени како селективни COX-2 инхибитори (Sylejman et al., 2007). Во Табела 2 се наведени претставници на секоја од групите и соодветните коефициенти (D.Uzeiri.Havziu, 2014).

Табела 4. Селективност на изоформите на COX, според инхибиција на циклооксигеназа испитувана во *in vitro* услови во серум (Sylejman et al., 2007).

Table 4. Selectivity of COX isoforms, according to inhibition of cyclooxygenase examined in serum *in vitro* conditions (Sylejman et al., 2007).

Инхибитор	COX-1/COX-2 IC	
Aspirin	0.01	
S-Indobufen	0.043	Селективни COX-1 инхибитори
Valeryl Salicylate	< 0.24	
Ibuprofen	0.50	
Naproxen	0.56	
S-Ketoprofen	0.61	
Flurbiprofen	1.00	
Sodium Salicylate	1.03	Неселективни COX инхибитори
6-MNA	1.49	
Indomethacin	1.90	
Piroxicam	3.12	
Meloxicam	11.16	

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Nimesulide	17.69	Релативно селективни COX-2 инхибитори
Diclofenac	18.90	
SC-58125	143.30	
NS-398	168.00	Високо селективни COX-2 инхибитори
L-745,337	246.00	
Rofecoxib	410.00	

Според Fackovcava и соработниците (Fackovcava et al., 2000), Indomethacin е поефективен инхибитор на двата изоензима COX-1 и COX-2, Naproxen првенствено го инхибира COX-1, а помалку COX-2, Ibuprofen е послаб инхибитор на COX-1 и COX-2, без очигледна селективност кон COX-2, со одличен аналгетски ефект при ниски дози. Piroxicamот е ефикасен инхибитор на COX-1. Нефротоксичноста на горенаведените NSAIDs е потврдена кај пациенти со компромитирана ренална функција. Истакнати се Indomethacin, Naproxen и Ibuprofen. Sulindac пак е споменуван како ренопротективен агенс (D. Uzeiri. Havziu, 2014).

Кај пациенти со симптоматски болки кои имале умерен до висок ризик од кардиоваскуларни нарушувања, приближно од 1 од 20 пациенти доживеале голема токсичност од 1 до 2 години. Пациенти кои користат Naproxen или Ibuprofen покажале значително поголем ризик од нефротоксичност од оние кои користат Celecoxib (Daniel H. Solomon, et al., 2017).

Meloxicam, релативно селективен COX-2 инхибитор, има посилен инхибиторен ефект врз COX-2 отколку на COX-1 (Табела 1). Сепак, селективноста на COX-2 на Meloxicam во високи дози се намалува и инхибицијата на COX-1 се зголемува. Meloxicam добро се поднесува од пациенти (Sasan, 2011).

Според Burkhard Hinz и соработниците при нивното континуирано истражување на COX изоформи покажа дека Paracetamol има посилен ефект врз COX препаратите од мозокот отколку на COX препарати од слезината. Тоа е предложено дека третата изоформа на ензимот, COX-3, може да постои во мозокот

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

(Sasan et al., 2011). Во меѓувреме, се одбиени обидите да се објасни неговото дејство со инхибиција на централна циклооксигеназа (COX)-3. Фактот дека ацетаминофен дејствува функционално како селективен инхибитор на COX-2, не доведе до испитување на хипотезата дали таа работи преку преференцијална COX-2 блокада. Burkhard Hinz (2007), потврдил преку коагулација индуцирана од тромбоксан B2 и липополисахарид индуцирана од Простагландин E2 измерени *ex vivo* и *in vitro* во целокупната хуман крв како коефициенти на активноста COX-1 и COX-2 (Burkhard Hinz, 2007). *Ex vivo* COX инхибицијата и фармакокинетиката на ацетаминофен кај 5 волонтери кои примале единечни 1000 mg дози усно. *In vitro*, ацетаминофен предизвикал 4.4-пати селективност кон инхибиција на COX-2 (IC50 = 113.7 $\mu\text{mol/L}$ за COX-1; IC50 = 25.8 $\mu\text{mol/L}$ за COX-2). По орална администрација на лекот, максималните *ex vivo* инхибиции биле 56% (COX-1) и 83% (COX-2). За разлика од претходните концепти, ацетаминофен го инхибира COX-2 за повеќе од 80%, односно, до степен сличен на нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAIDs) и селективни COX-2 инхибитори (Burkhard Hinz, 2008). Paracetamol е аналгетик по избор за постари пациенти или оние со нарушена бубрежна функција (Marcelo., 2014). Во терапевтски дози, реналната токсичност е ретка (Schug SA, 2005). Нема потреба од прилагодување на дозата при бубрежна инсуфициенција, но некои автори препорачуваат зголемување на интервалите на дозата од 6 до 8 часа кога GFR е под 10 ml.min⁻¹ (Mazer M, et al, 2008).

Споредувани се две групи пациенти со RA, кои биле на 6-месечна терапија со Celecoxib (селективни COX 2 инхибитори) и една група со Ibuprofen, класични NSAIDs (неселективни COX инхибитори). Следени се според нивото на серумски креатинин, креатинин-клиренсот и нивото на електролити во серумот. Потврдено е дека групата пациенти третирани со Ibuprofen, имале значително повисоки вредности на серумски креатинин во споредба со Celecoxib, додека креатинин-клиренсот бил значително намален. Несигнификантни промени се пронајдени за вредностите на електролитите во серумот кај двете групи пациенти (Hegazy et al.,

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

2011; D.Uzeiri.Havziu, 2014). Голем број студии сугерираат дека COX-2-селективни инхибитори предизвикуваат помали ренални несакани ефекти вклучително и намалување на гломеруларна филтрација рата (GFR), зголемен серумски креатинин (SCr) и хипертензија, споредувајќи ги со неселективните NSAIDs (Silverstein et al, 2000; Whelton et al, 2000).

Според Sejoong Kim M.D, NSAIDs може да предизвикаат хипонатремија со редуцирање на бубрежниот слободен воден клиренс. Хиперкалемијата може да се појави до одреден степен за да предизвика срцеви аритмии. Бубрежната функција може да се намали доволно за да предизвика акутна бубрежна инсуфициенција. Поврзаноста на електролитните и ацидо-базни нарушувања од NSAIDs не се ретки во некои клинички ситуации. Несаканите бубрежни ефекти на NSAIDs обично се поврзани со состојби зависни од простагландин, како што се состојби кои имаат тенденција да ја нарушат бубрежната перфузија (Sejoong Kim M.D, 2007).

Од друга страна пак други студии не покажаа значајни разлики во бубрежниот ризик помеѓу COX-2-селективни инхибитори (Celecoxib/Celebrex) (Sarah Perkins, 2002) и неселективни NSAIDs (Swan et al., 2000; Whelton et al., 2000). Според Weir и соработниците врз основа на клинички испитувања на споредувања на реналните промени помеѓу неселективните NSAIDs и коксиди укажуваат само на суптилни промени во бубрежната хемодинамика. Констатирале дека реналните ефекти на целекоксиди се слични на неселективните NSAIDs (Weir et al, 2000). И дека поради улогата на COX- 2 при регулирање на екскреција на електролити и вода, COX-2-селективните инхибитори, рофекоксид, целекоксид и валдекоксид, се очекувала дека имаат слични ефекти. Затоа, при применување на стандардните мерки на претпазливост што се применуваат при употреба на неселективни NSAID се применуваат и за употреба на коксиди (Weir et al, 2002). Додека Bajracharya S et al., (2018) каде според нив специфичните инхибитори на COX-2 не успеваат да нудат предности во однос на бубрежната токсичност во однос на традиционалните

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

NSAIDs. COX-2 е критичен ензим за екскреција на натриум и ослободување на ренин, нејзината инхибиција придонесува ретенција на натриум, хиперкалемија, интоксикација на вода. Исто така некои студии сугерираат помал нефротоксичен потенцијал кај неселективни COX лекови со ниски дози, како што се ASA и Ibuprofen, во споредба со селективните агенси COX-2 (Lucas GNC, 2019).

Kopert и соработниците мониторираше пациенти со постоперативни болки третирани со терапија со Paracetamol и селективен инхибитор на COX-2 (Parecoxib) во првите 2, 4, 6, 24, 48 и 72 часа, во споредба со група пациенти третирани со плацебо (Kopert et al., 2006). Мониторирањето на реналната функција било спроведено со следење на неколку параметри: GFR, креатинин-клиренс и уреа во урина, електролити, α_1 -микроглобулин (α_1 -M), микроалбумин во урина и Cys- C во серум. Потврдено е привично транзиторно зголемување на нивото на одредени параметри (уреа, електролити, α_1 M и микроалбумин во урина), односно намалување на GFR и креатинин-клиренс во првите часови од терапијата, а потоа состојбата се нормализирала. Значи, гломеруларните и тубуларните функции краткотрајно се афектирани кај сите постоперативни пациенти, сепак разликите помеѓу третираните групи се мали и клинички незначајни. При следење на серумскиот Cys-C не е детектирано транзиторно намалување на бубрежната функција, иако се употребува како сензитивен маркер за GFR, а тоа, веројатно се должи на немање можност за детектирање на краткотрајните промени на GFR (Kopert et al., 2006; D. Uzeiri. Havziu, 2014).

Според Kim и соработниците (Kim. H et al., 1999), следени се пациенти под ризик при терапија со неселективни и селективни COX-2 инхибитори, при што и двете групи на NSAIDs предизвикале промени во електролитниот статус со појава на хипонатриемија и хиперкалемија.

Највисока инциденција за појава на АКІ се споменува при употреба на Indomethacin со Ibuprofen и Piroxicam (Griffin et al., 2000). Celecoxib (селективен инхибитор на COX-2 - поседува помал ризик за појава на АКІ, во споредба со

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

другите неселективни NSAIDs (Winkelmayer et al., 2008; Schneider, et al., 2006 D.Uzeiri.Havziu, 2014). Fujihara C.K et al., 2003 ја потврдиле ренопротективноста на специфичен инхибитор на COX-2 при 8-неделно третирање експериментални животни со celecoxib. Исто така студиите од Whelton A, et al., (2001) ја потврдиле бубрежната безбедност при употреба на ризични пациенти со помош на последователна ефикасност и безбедност на Celecoxib-Successive Celecoxib Efficacy and Safety Studies (SUCCESS) VI и VII (Whelton A, et al., 2001).

Од друга страна пак, според Zhang et al., (2017) докажале дека постарите лица кои биле корисници на група NSAIDs на селективни COX-2 инхибитори имаат некаде 2 пати поголем ризик за развој на АКІ, но не потврдиле силен доказ за асоцијација на помал ризик на АКІ со селективните COX-2 инхибитори. NSAIDs со висока селективност на COX-2 (≥ 5 пати) имале помала поврзаност со АКІ од NSAID со селективност на COX-2 < 5 пати, а хетерогеноста во подгрупите е намалена во споредба со целокупните резултати во согласност со дел од хетерогеноста се должи на разликите во возраста на населението во студиите и видот на испитаните NSAIDs (Zhang et al., 2017).

Во споредба со Meloxicam, Diclofenac Natrium резултирал со висок степен на нефротоксичност (Swan et al., 2006). Оштетувачките ефекти на Diclofenac, Natrium и Meloxicam врз ткивото на бубрезите кај животните се добро документирани во литературата. Релативно, малку е познато за компаративната нефротоксичност на NSAIDs особено врз хуманото бубрежното ткиво (Sasan, 2011) врз основа на инхибиција на COX. Затоа, оваа студија е дизајнирана да ги спореди несаканите ефекти на неселективните COX инхибитори и селективни инхибитори врз бубрежното ткиво.

1.7 Фармакокинетичка класификација на NSAIDs

Според Murray и сор. (Murray et al., 1993), NSAIDs ги имаат следните фармакокинетски карактеристики:

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

- а) мал волумен на дистрибуција;
- б) зголемена способност за врзување на протеини;
- ц) променлив клиренс;
- д) намалена уринарна екскреција на енантиомерот на лекот;
- е) различно (варијабилно) полувреме на елиминација ($t_{1/2}$).

NSAIDs лесно се апсорбираат, иако апсолутната биорасположливост е утврдена само за неколку вида NSAIDs. Активниот метаболит (енантиомерот на лекот) е типична слаба киселина и лесно се врзува за албумини, како резултат на тоа имаат мал волумен на дистрибуција. Fenbufen, Sulindac и Nabumetone се метаболизираат во активни метаболити преку хепатална оксидација и глукоронидација и се елиминираат преку урината. Биотрансформација на алупропионска киселина следи со формирање на ацилглукорониди и *in vivo* трансформација на неактивниот енантиомер во еутомер. Формираните конјугати на ацилглукоронидите ја преставуваат активната форма на промедикаментот кој е нестабилен и може лесно да се расцепи и да се врати во неактивна форма (алупропионска киселина). Овој феномен може да резултира со т.н. „залуден циклус“, кој доведува до незначителна ренална елиминација и може да се кумулира кај пациенти со ренална инсуфициенција (Day R. et al., 1987; D. Uzeiri. Havziu, 2014).

Според Huerto (Huerto et al., 2005), извршена е класификација на NSAID, според полувремето на елиминација ($t_{1/2}$) кај пациенти во плазма за 12 часа и како група со кратко полувреме на елиминација $t_{1/2} < 12$ часа се издвоиле: Aceclofenac, Acemetacin, Diclofenac, Etodolac, Fenbufen, Fenoprofen, Flubiprofen, Ibuprofen, Indomethacin, Ketoprofen, Mefenamic acid и Tioprofenic acid. Група со подолго полувреме на елиминација $t_{1/2} > 12$ часа се: Azopropazone, Meloxicam, Nabumetone, Naproxen, Piroxicam, Sulindac и Tenoxicam (D.Uzeiri.Havziu, 2014).

Welton укажува дека почетокот на акутната бубрежна декомпензација претежно зависи од фармакокинетскиот профил на NSAID (Welton, 1999).

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Препаратите со кратко $t_{1/2}$ (Ibuprofen) многу побрзо ги манифестираат нефротоксичните ефекти од препаратите на NSAIDs со подолго $t_{1/2}$ како Piroxicam и Sulindac. Бубрежната декомпензација којашто е идуцирана од Ibuprofen може да се појави за неколку дена, за разлика од Sulindac и Piroxicam, каде што и при 11-дневна терапија не настанува ваква промена (Welton., 1999). Идентично, според Pannu е докажано е дека треба внимателно да се употребуваат препарати со кратко $t_{1/2}$ (Indomethacin), особено кај високо ризични пациенти и дека треба да се замени со друг вид NSAID, со подолго $t_{1/2}$, како што е Sulindac (Pannu, 2008; D. Uzeiri. Havziu, 2014).

Спротивно од другите автори, Adams и соработниците потврдиле дека NSAIDs со подолго $t_{1/2}$ се понефротоксични, поради пролонгираната инхибиција на простагландините и доведуваат до постојано намалување на бубрежниот проток во крвта, спротивно од NSAIDs со кратко $t_{1/2}$, кои имаат пократко дејство и кон инхибиција на PG што би била добра можност за реверзибилност помеѓу дозите (Adams et al., 1986). Идентично, Stumer и соработниците укажуваат дека NSAID со кратко $t_{1/2}$ како што е ибупрофенот, е поврзан со помал ризик на нефротоксичност од NSAID со подолго $t_{1/2}$ (Stumer et al., 2001; D. Uzeiri. Havziu, 2014).

1.8 Патофизиологија

Воспалението претставува патолошки процес со карактеристични симптоми: болка, црвенило, оток и топлина на ткивото. Во воспалителните процеси учествуваат многубројни елементи, а најважни се воспалителните медијатори, како еикозаниди (деривати на арахидонската киселина) и тоа: простагландини, тромбоксан и леукотриени, а покачени вредности на леукотриените се пронајдени и кај пациенти со РА. Важно е да се истакне дека тие не се јавуваат само за време на воспалението, туку и во нормална физиолошка состојба (Ippokratis, et al., 2011).

Пред 80 години простагландините се идентификувани во човековото тело и првпат се опишани од страна на Goldblatt (Goldblatt, 1933) како супстанција која е

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

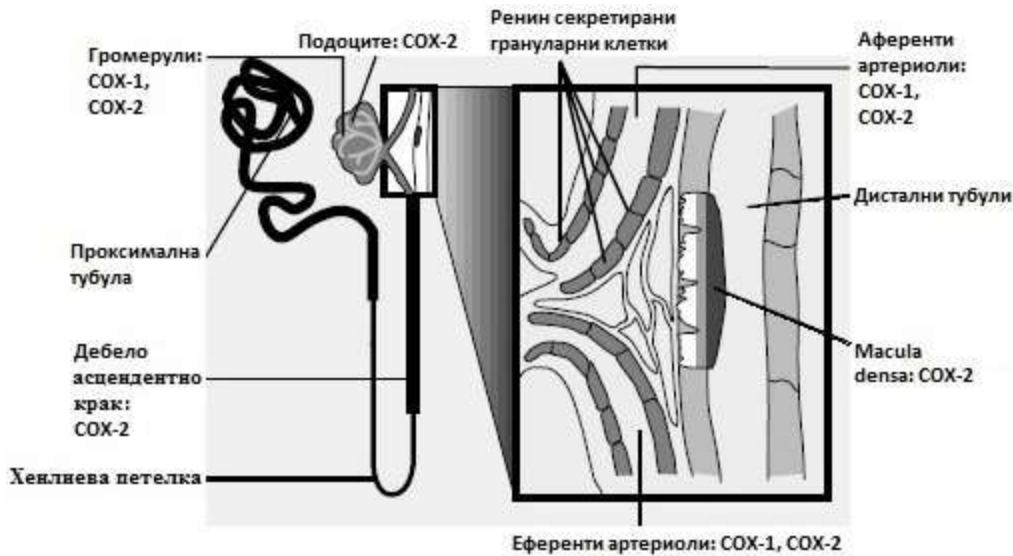
изолирана од простата. Според хемискиот состав тие се незаситени масни киселини, т.е. метаболити на арахидонска киселина, кои настануваат од фосфолипидите на клеточната мембрана, во присуство на фосфолипаза А2 (Black., 1986). Понатамошниот метаболизам на арахидонската киселина се одвива во два правци. Во првиот правец, со помош на COX-1, настануваат физиолошките простагландини тромбоксан А2 (TXA2) и простагландин GG2 (PGG2), простагландин H2 (PGH2), а од нив простациклин (PGI2), простагландин E2 (PGE2), простагландин D2 (PGD2) и простагландин F2 (PGF2) (Murray et al., 1993). Во другиот правец, под дејство на 5-липооксигеназа (5-LOX) настануваат леукотриени со проинфламациски дејства, но и со несакани ефекти (Mladenovic et al., 1995; D. Uzeiri. Havziu, 2014).

Простагландините го заштитуваат бубрежниот проток на крв и GFR, посебно на места кои се сиромашни со течности. Хомеостатските простагландини, исто така, се синтетизирани локално, во посебни анатомски региони во бубрезите, како во гломерулите и во проксималните тубули. Во принцип, COX-1 функционира во регулирање на бубрежна хемодинамика и гломеруларна филтрациона рата (GFR); Функциите COX-2 влијаат на екскреција на електролити и водата иако има одредено преклопување. Оваа поделба на COX-посредувани функции во бубрезите е делумно заснована врз физиолошката/анатомската дистрибуција на COX-1 во споредба со COX-2 (Слика 1). Простагландинските инхибитори имаат различни патофизиолошки ефекти, но, генерално, инхибицијата на синтезата на COX, од страна на NSAID се смета дека може да доведе до појава на нефротоксичност (Andalib et al., 2011). PGI2 (наречен и простациклин), PGE2 (којшто се синтетизира и во гломерулите и во медуларните интерстицијални клетки), и PGD2 ја намалуваат васкуларната отпорност, вршејќи вазодилатација и овозможуваат бубрежна перфузија, со редистрибуција на протокот на крвта од реналниот кортекс до нефроните во јукстамедуларниот регион (Oates. J.A. et al., 1988).

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Од друга страна, инхибиторите на овој процес, како што се Indomethacin и Meclofenamate, имаат тенденција да ја намалат вкупната бубрежна перфузија и да го редистрибуираат протокот на крвта до кортексот, процес кој кулминира со акутна бубрежна вазоконстрикција, медуларна исхемија и под извесни услови со AKI. PGE₂ и во помал степен PGF₂ се причина за диурезата и натриурезата преку инхибираниот транспорт на натриум и хлориди во асцендентниот дел на Хенлеевата петелка. PGE₁ има тенденција да го антагонизира дејството на антидиуретичниот хормон (вазопресин) и на крај, простаглицлиноот заедно со PGE₂ служи за нормалното одржување на GFR (Welton., 1999).

Од друга страна бубрежните синдроми поврзани со употреба на неселективни NSAIDs и селективни COX-2-инхибитори, можат да бидат зависни од простаглицлин (Слика 1); блокада на едната или од двете овие ензими можат да имаат, различни ефекти врз бубрежната функција (Weir, 2002).



Слика 1. Улогата на простаглицлини во бубрези.

Преземено од *Renal effects of nonselective NSAIDs and coxibs* (Weir, 2002).

Picture 1. The role of prostaglandines in the kidneys

Retrieved from *Renal effects of nonselective NSAIDs and coxibs* (Weir, 2002).

Како што е истакнато бубрежните синдроми предизвикани од неселективни NSAIDs и коксиби може да бидат групирани според нивните ефекти врз

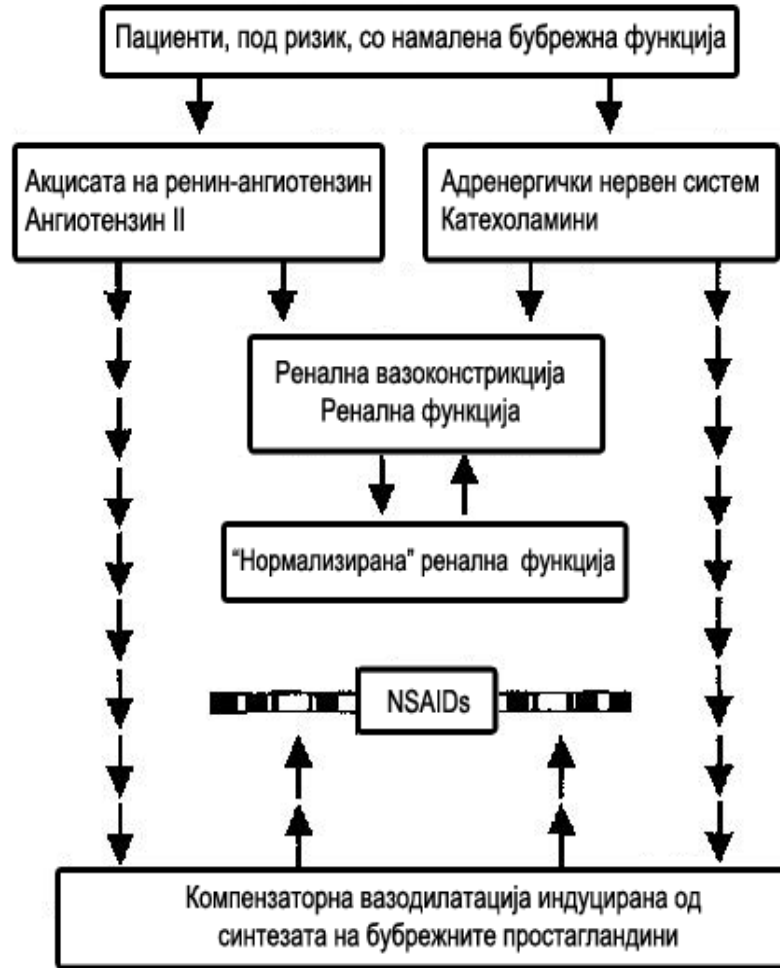
МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

простагландин (PG) E2 и PGI₂. Значи, додека PGI₂, или простаглицин, најмногу влијае на бубрежните хомеостатски механизми, PGE₂ и PGD₂ го прошируваат бубрежниот васкуларен лумен, намален ренален васкуларен отпор и зголемување на бубрежната перфузија. Кај лица со нормални бубрежни хемодинамски параметри, простагландините не играат доминантна улога во физиолошкото одржување на бубрежниот проток на крв; PGE₂ и PGI₂, исто така, обично играат мали улоги во одржувањето GFR. Сепак, во личност со компромитиран бубрежна хемодинамика (на пример, намален циркуирачки волумен), бубрезите синтетизираат вазодилататорни простагландини за да се неутрализира автокоидна вазоконстрикција и да се одржи бубрежна перфузија. Овие простагландини се критички вклучени во одржување на GFR. Кога и продукцијата на PGI₂ може да биде блокирана, резултира со хиперкалемија и акутна бубрежна инсуфициенција. Ефектите од блокирање на синтеза на PGE₂ може да вклучува периферна едема, зголемена крв притисок, зголемување на телесната тежина и, иако ретко, конгестивна срцева слабост (Weir, et al., 2000; Weir, 2002).

Локалната синтеза на простагландини доведува до контрарегулаторниот механизам при намалена бубрежна перфузија, при разни состојби на намален крвен проток (конгестивни срцеви заболувања) (Табела 1.) Одговорите на овие хемодинамични предизвици ја вклучуваат стимулацијата на спрегата ренин-ангиотензин-алдостерон, со зголемена продукција на ренин вазоконстриктивниот ангиотензин II и алдостерон, што резултира со ренална вазоконстрикција и зголемена реапсорпција на натриум и хлориди, се зголемува симпатичната продукција, која понатаму има тенденција да го потпомогне васкуларниот тонус. Во вакви ситуации простагландините ја овозможуваат компензаторната вазодилатација на реналната васкулатура за обезбедување на адекватен проток на крв за спречување на акутно функционално нарушување на бубрезите. Во продолжение PGE₂, PGD₂ и во помала мера простаглицинот ја поддржуваат вазодилатацијата со спречување на лачење на норепинефрин (Welton et al., 1997;

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Kamal Hassan et al, 2011).



Слика 2. Механизам со кој NSAID го прекинува компензаторскиот вазодилатирачки одговор на бубрежните простагландини до вазоконстрикторните хормони кај пациенти со преренални услови. Стрелките ги прикажуваат стимулациите; испрекинатите линии ја индицираат инхибицијата. Преземено од *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function* (Welton et al., 1997).

Picture 2. A mechanism by which NSAIDs interrupt the compensatory vasodilatory response of renal prostaglandins to vasoconstrictor hormones in patients with prerenal conditions. The arrows show the stimuli; dashed lines indicate inhibition.

Retrieved from *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function* (Welton et al., 1997).

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

PGE2 локално дејствува спротивно на активноста на ангиотензин II, кој во друг случај би служел за притискање на аферентните артериоли. Најчесто дејствува со затапување на овие контрарегулаторни механизми посредувани од простагландините, кај кои NSAID ги поддржува бубрежните функции, посебно кај високо ризични пациенти, затоа што имаат привремена состојба на редуцирана бубрежна пропустливост (Aronoff G. R., 1992; D. Uzeiri. Havziu, 2014).

1.9 Видови ренални ефекти на NSAID

Голем број нефролози известуваат дека NSAIDs се класифицирани во втората група по нефротоксичност, после аминогликозидите како причинители на AKI (Schrier et al., 1984). Нефротоксичноста причинета од NSAIDs, ги вклучува следните фази на ренално оштетување: тубуларна некроза, акутен тубуларен нефритис, гломерулонефритис, ренална папиларна некроза, хронично ренално оштетување, задржување на електролити и вода, хипертензија, хиперкалемија и хипоалдостеронизам. Но, поновите истражувања, овие набројани фази ги сублимирале во следните состојби - акутно ренално оштетување, хронично ренално оштетување, интерстицијален нефритис и субклинична нефротоксичност (Ejaz et al., 2004; D. Uzeiri. Havziu, 2014).

Според Murray и соработниците, прикажани се четири вида нефротоксични ефекти од NSAIDs: акутна исхемична ренална инсуфициенција, акутен интерстицијален нефритис, нефропатија асоцирана со аналгетици, невообичаен синдром на странична болка и ренална инсуфициенција со употреба на супрофен (Murray et al., 1993).

Според Brian, реналната дисфункција од NSAIDs е класифицирана во три фази: AKI, акутен интерстицијален нефритис и хиперкалемија. Класификацијата е спроведена според соодветни клинички примери, дискусии, и хистопатолошки

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

наоди на избрани субјекти кои се на редовна терапија на NSAIDs (Brian et al., 2004).

Јасно е дека NSAIDs се поврзани со сите форми на ренално оштетување, но, сепак, ако се откријат рано, акутните синдроми имаат добра прогноза. Меѓутоа, оваа претпоставка не се однесува за хроничното ренално оштетување (Clive et al., 1984; Ejaz et al., 2004; D. Uzeiri. Havziu, 2014).

1.9.1. Акутно бубрежно оштетување (AKI)

Процесот на Акутното бубрежно оштетување (AKI) е поделен во различни реверзibilни фази, во зависност од сериозноста на повредата, почнувајќи од зголемениот ризик на оштетување, проследено со намалување на GFR, и понатаму прогресира до смрт на клетките (некроза и апоптоза) (Vaidya et al., 2008; D. Uzeiri. Havziu, 2014).

Според Garela и соработниците, заклучено е дека хистопатолошкиот ренален наод од AKI, предизвикан од NSAIDs, може да биде резултат на повеќе механизми: реверзibilна бубрежна инсуфициенција од хемодинамичен аспект, акутна тубуларна некроза (ATN), акутен интерстицијален нефритис (AIN) и како ретки механизми се јавуваат папиларна некроза и ренален васкулитис (Garela et al., 1984).

Бубрежните синдроми поврзани со NSAIDs кои се засноваат врз основа на инхибиција на COX што ги менува компензаторните активности на простагландините што доведуваат до намалување на GFR и RPF, со истовремена абнормална екскреција на електролити и течности. Покрај тоа, нефротски синдром, папиларна некроза и хроничните тубуларни-интерстицијални оштетувања и хипертензијата може да ја комплицираат нивната употреба (George A. et al., 1999).

Последниве студии покажаа дека NSAIDs може да предизвикаат неколку различни форми на бубрежните оштетувања вклучувајќи ги и хемодинамичките посредувани акутни бубрежни оштетувања (AKI); електролитни и ацидо-базни

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

нарушувања; акутен интерстицијален нефритис (AIN), кој може да биде придружуван од нефротски синдром; и папиларна некроза (Randy Luciano, et al., 2019).

Реверзибилна бубрежна инсуфициенција од хемодинамичен аспект - (хемодинамичен АКІ) е најчеста компликација на ниво на бубрезите предизвикана од NSAIDs (Clive et al., 1984) која се манифестира преку покачување на азот од серумска уреа - Blood Urea Nitrogen (BUN) и серумскиот калиум, намалување на волуменот на урината и зголемена телесна тежина, особено кај пациенти со зголемена predisпозиција за нефротоксичност. Најчесто е комплетно реверзибилна, за 24 часа по прекинот на терапијата со NSAID (Blackshear, et al., 1985). Indomethacin почесто е поврзан со зголемен ризик за АКІ, Aspirin во терапевтски дози и Acetaminophen не предизвикуваат АКІ. Naproxen, Diclofenac, Piroxicam и Ibuprofen се покажале како средни (помеѓу Aspirin и Indomethacin) во нивниот релативен капацитет за појава на акутните бубрежни нарушувања (Whelton et al., 2000; D. Uzeiri. Havziu, 2014). Patricio., et al., (1988) известувале за случаи на иреверзибилна ренална инсуфициенција по третманот 10 дена со Ketoprofen (Patricio, et al., 1988).

Според Zhang et al., (2017) рапортирале за асоцијацијата на изложеноста на NSAIDs и АКІ, кај општата популација, каде што од десет студии кои вклучија вкупно 1.609.168 учесници искористени за да се процени ризикот на АКІ кај сегашните корисници на NSAIDs. Притоа осум од десетте студии покажувале статистички значајна поврзаност помеѓу изложеноста на NSAIDs и АКІ (Zhang et al., 2017).

Група од 15 пациенти со средна возраст $15,2 \pm 2,3$ хоспитализирани во Педијатриска клиника за нефрологија во Флорида, долго време биле третирани со Ibuprofen, а некои со Naproxen. Ниту еден од пациентите немал претходни бубрежни заболувања. Во текот на терапијата, кај сите била дијагностицирана АКІ, од кои 9 добиле протеинурија, 12 хематурија, еден развил нефротски синдром,

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

а двајца пациенти биле приклучени на хемодијализа. Кај сите пациенти имало значително зголемување на нивото на серумски креатинин во пролонгиран период. Биле потребни недели или месеци за нормализирање на нивото на серумски креатинин кај пациентите (Dixit et al., 2010; D. Uzeiri. Havziu, 2014).

Според Irokgratis и соработниците, употребата на NSAID може да предизвика промеливи нивоа на бубрежна дисфункција, почнувајќи од реверзибилно нарушување на GFR, до иреверзибилно бубрежно оштетување. При следење на пациенти со штотуку започната терапија со NSAID, инциденцијата за ренално нарушување во првите 4-6 недели била еден случај со АКІ од вкупно 200 пациенти над 65 години (Irokgratis et al., 2011).

Акутен интерстицијален нефритис (AIN) се појавува како АКІ со или без нефротски синдром. Може да се јави по неколку дена или месеци при терапија со NSAIDs. Втората форма на презентација на АКІ предизвикана од NSAID е акутен интерстицијален нефритис (AIN) со нефротски синдром. Нефротична протеинурија е пријавена кај околу 80% од пациентите, кои почесто биле поврзани со фенопрофен, напроксен и ибупрофен. При хистопатолошка анализа на бубрегот откриени се мали промени, како гломерулонефритис со интерстицијален нефритис (Lucas GNC et al., 2019). Нефротичните синдроми се поврзани со употребата на NSAIDs, според Wai Y. et al., (2013) NSAIDs од различни хемиски класи се поврзани со акутен тубуларен-интерстицијален нефритис и бубрежно оштетување, но покажале брза ремисија со прекин на терапијата (Wai Y. et al., 2013). Првичните извештаи се од дериватите на пропионската киселина (фенопропенска нефропатија), сугерирајќи дека е оправдано користењето на различни хемиски класи од NSAID под строго мониторирање, ако индикаците за користење биле значајно оправдани пациентите повторно развиле AIN, иако употребувале различни хемиски класи од NSAID. Подобрувањето на бубрежната функција по прекинувањето на терапијата може да трае од еден месец до една година при што може да биде потребна и хемодијализа (Kleinknecht et al., 1986). Според Winter,

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

објавен е случај за 65-годишен пациент со цервикална спондилоза. Кај пациентот хронично се ординирани различни групи на NSAID, вклучувајќи Naproxen, Diclofenac, Ketoprofen и други аналгетици, но сите во различни периоди, поединечно, без нивна комбинација. Кај пациентот е дијагностицирана бубрежна инсуфициенција која била проследена со фатален исход поради церебрална хеморагија. При обдукција е потврден интерстицијален нефритис, компатибилен резултат со реакцијата од нефротоксичните лекови (Winter, 1993; Randy Luciano, et al., 2019).

Реналната папиларна некроза (RPN) предизвикана од употребата на NSAIDs може да се јави во акутна или хронична форма на нефропатија. Претставува перманентна форма на ренално паренхимно оштетување која се јавува ретко, но има поголема клиничка важност во споредба со другите форми на нефропатии поврзани со NSAIDs. Двете форми на папиларна некроза може да се појават при предозирање со NSAID кај дехидрирани пациенти и без претходни бубрежни заболувања (Welton, 1999). NSAIDs се познати како терапевтски агенси што предизвикуваат RPN. Постои консензус дека RPN е примарна лезија, која може да напредува до кортикални пореметувања, а во оваа фаза на лезија лесно се дијагностицира. Според Roger et al., (1986) при третирање на деца со нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAIDs) за време на дијагностицирање на RPN и имал епизоди на масивна или микроскопска хематурија неколку месеци пред дијагнозата (Roger. C. et al., 1986).

Поради отсуство на чувствителни биомаркери, не било можно да се добие јасна слика за тоа кое соединение, под какви околности, има најголем потенцијал да ја предизвика оваа лезија кај човекот. Како приоритет за идните испитувања се вклучуваат различните дијагностички техники за идентификација на најраните промени, користење на магнетна резонанца, спектроскопија, ехографија и молекуларна биологија, кои ќе овозможат разбирање на патогенезата на

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

создадените лезии и ризикот од дејствување на нефротоксичните агенси врз медулата (Peter et al., 1998; D. Uzeiri. Havziu, 2014).

АКИ е честа причина за смртност. Според последните интернационални епидемиолошки студии, од хоспитализираните пациенти со АКИ, смртноста е околу 60%. Проценето е дека 19-33% од хоспитализираните случаи со АКИ се последица од нефротоксичност предизвикана од лекови. На прво место се аминогликозидните антибиотици, потоа аналгетиците и NSAIDs. Zhang et al., (2017) врз базите на податоци MEDLINE и EMBASE рапортирале десет студии што укажуваат на ризикот од АКИ во општата популација при употреба на NSAID кои биле вклучени во мета-анализа на случајни ефекти, врз основа на собраниот сооднос на коефициент (OR) на АКИ за тековните NSAIDs (Zhang et al., 2017).

Врз база на епидемиолошка студија направена врз општата популација во Велика Британија, се заклучило дека тековните корисници на NSAID покажуваат 3 пати поголем ризик од АКИ, во споредба со пациенти кои не користеле NSAID. Од 103 пациенти со АКИ, 40% биле тековни корисници на Diclofenac, а 29% на Ibuprofen (Huerto et al., 2005). Ова прашање претставува голема грижа за јавното здравство, поради сè поголемиот број пациенти што примаат NSAID (Vaidya et al., 2008; Ahmad et al., 2002 ; D.Uzeiri.Havziu, 2014).

Споредувањето на ризикот од појава на АКИ при употребата на селективни и неселективни NSAIDs, укажува на фактот дека селективните NSAIDs бележат помал ризик за појава на АКИ, во однос на неселективните NSAIDs. Особено ова се однесува на Naproxen (Lafrance et al., 2009).

Акутната бубрежна токсичност на NSAID вобичаено се проценува со користење на две дистинктивни методологии: акутни интервентни клинички истажувања и епидемиолошки истражувања. Акутните интервентни истражувања биле спроведени на мали групи на претходно селектирани пациенти, кои примале NSAID и кај кои се манифестирало намалување на креатинин клиренсот од 9 до 69%. Епидемиолошките истражувања, наспроти акутните интервентни

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

истражувања, покажуваат дека преваленцата на акутната бубрежна токсичност е ниска или дека тој проблем не се појавува кај сите испитувани групи. За разлика од првиот метод, каде што имаме претходно селектирани пациенти со ризик, епидемиолошките истражувања користат веќе собрани податоци од клинички испитувања и тие често ги исклучуваат високо ризичните пациенти или пак користат несензитивни индикатори за резултатите. Овие резултати сугерираат дека се потребни понатамошни, нови истражувања за ефектите на NSAID, вклучувајќи повеќе категории на пациенти (со нормална бубрежна состојба, различни возрастни групи, како и користење на посензитивни индикатори за бубрежни заболувања) (Murray et al., 1993; D. Uzeiri. Havziu, 2014).

Unswort и соработниците се обиделе да го дефинираат ефектот на NSAIDs врз бубрежните функции, со примена на два метода. Првиот метод опфаќа мониторирање на бубрежните функции во период од неколку недели или месеци по иницијацијата на терапијата со NSAID. Вобичаено користен индикатор за бубрежната функција е серумскиот креатинин и уреа. Овој метод укажува на ниска инциденца на бубрежни пореметувања. Вториот метод ги дефинира ефектите на NSAID врз бубрежните заболувања, со коишто ја истражува инциденцата на препишување на NSAID кај пациенти кои веќе имаат бубрежни оштетувања. Ниту еден од овие модели не дава јасна слика за инциденцата на NSAID во индуцирање на асимптоматска бубрежна супресија. Сепак, неодамнешните испитувања според вториот модел укажуваат на фактот дека бубрежните оштетувања поврзани со NSAID можат да бидат поекстензивни отколку што се мислело претходно (Unswort et al., 1987; D. Uzeiri. Havziu, 2014).

1.10. Биомаркери за рано дијагностицирање на АКІ

Традиционалните лабораториски анализи за детектирање на реналното оштетување, кои вклучуваат анализа на креатинин, креатинин клиренс, уреа, електролити, седимент во урина и радиолошките испитувања не само што не се

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

доволно чувствителни и специфични, туку не овозможуваат рано откривање на бубрежното нарушување, не можат да детектираат адекватна диференцијација помеѓу различните степени на АКІ и како такви не можат да се искористат како сигнал за прекинување на терапијата со лекови кои манифестираат силна нефротоксичност (Liangos et al., 2007). Акутно бубрежно нарушување (АКІ) е честа појава кај хоспитализирани пациенти и е поврзана со зголемен морбидитет, морталитет и косто. Според Mahrukh, (2017), АКІ се дијагностицира откако се манифестираат симптоми; достапните дијагностички тестови (на пр. серумски креатинин, микроскопија на урина и екскреција на урина) имаат ограничена способност да идентификуваат супклинички АКІ. Поради недостаток на стратегии за лекување, АКІ обично се управува со мерки за поддршка. Сепак, постојат стратегии кои можат да спречат бубрежни нарушувања кај ризични пациенти; затоа, раното детектирање на АКІ е клучно за минимизирање на поголемите штети. Иако во моментот дијагнозата на АКІ се заснова на зголемување на серумскиот и уринарниот креатинин, на други тестови вклучувајќи уреа во крв и фракционо излучување на натриум и микроскопија на урина може да се користи за водење на лекарите. Употребата на креатинин како маркер на АКІ има бројни ограничувања, вклучително и лоша корелација со брзината на гломеруларна филтрација за време на динамична состојба и варијациите во неговото производство, секреција, и екскренилна екскреција (Bellomo et al., 2004; Makris K, et al., 2016; Kashani et al., 2017). Најважно, креатининот не е биомаркер во реално време, а неговите нивоа може да не се зголемуваат сè додека бубрежната функција не е компромитирана, што може да резултира во промашен терапевтски исход. Уринарната екскреција иако е многу чувствителен и ран маркер на дисфункција на бубрезите, не е широко користен критериум за дијагностицирање на АКІ, поради тешкотии при собирање на податоци на урина екскреција, честа употреба на диуретици и прашања поврзани со препивање уринарни катетри (Mahrukh S. et al., 2017).

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Друг сурогат маркери на бубрежните оштетувања вклучувајќи го уреа во крвта, фракционо излучување на натриум и микроскопија на урина, имаат свои ограничувања, при што последните две имаат многу мала чувствителност и специфичност. Нивото на уреа во крвта се разликува обратно од брзината на гломерната филтрација, сепак, може да биде лажно зголемена кај субјекти со диета со протеини, глукокортикоидна терапија, ткивни нарушувања, гастроинтестинално крварење, тотално парентерална исхрана и исцрпување на волуменот и кај лица со статус со слаба исхрана лажно се намалува или при хронично заболување на црниот дроб поради намалено производство на уреа. (Mahrukh S. et al., 2017). За подобрување на резултатите од пациентите со АКІ, биомаркерите во реално време треба да се идентификуваат за олеснување на раната дијагностика и забрзување, ефикасно превентивни и терапевтски мерки. Како такво, назначено е Американското здружение за нефрологија за идентификација и стандардизацијата на новите биомаркери е врвен приоритет. Акутната дијализа е квалитативна иницијатива што препорачува за рана интеграција на биомаркери во дијагнозата на АКІ, сугерирајќи дека претходната дијагностика може потенцијално да ги подобри исходите (McCullough PA, 2013).

Исто така и следењето на уреична киселина во серум кој е како последен производ при оксидација на пуриинскиот метаболизам се создава со директна синтеза од 5-фосфорибозил пирозинат (5-PRPP) и глутамин кој се излучува преку бубрезите. Затоа, зголеменото ниво на серумска уреична киселина се забележува кај пациенти со намалена гломеруларна филтрациона рата (GFR). Сепак, во последниве години се сугерира дека уреичната киселина сама по себе игра каузална улога во патофизиологијата на хронично заболување на бубрезите и евентуално при АКІ. Прегледот на литературата покажува клеточни промени поврзани со уреична киселина кои придонесуваат за бубрежна болест. Така, останува нејасно дали овие промени се реверзибилни при третман на хиперурикемија (J. Johnson, 2011). Друго објаснување според Vajrathya S et al., (2018) за покаченото ниво на

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

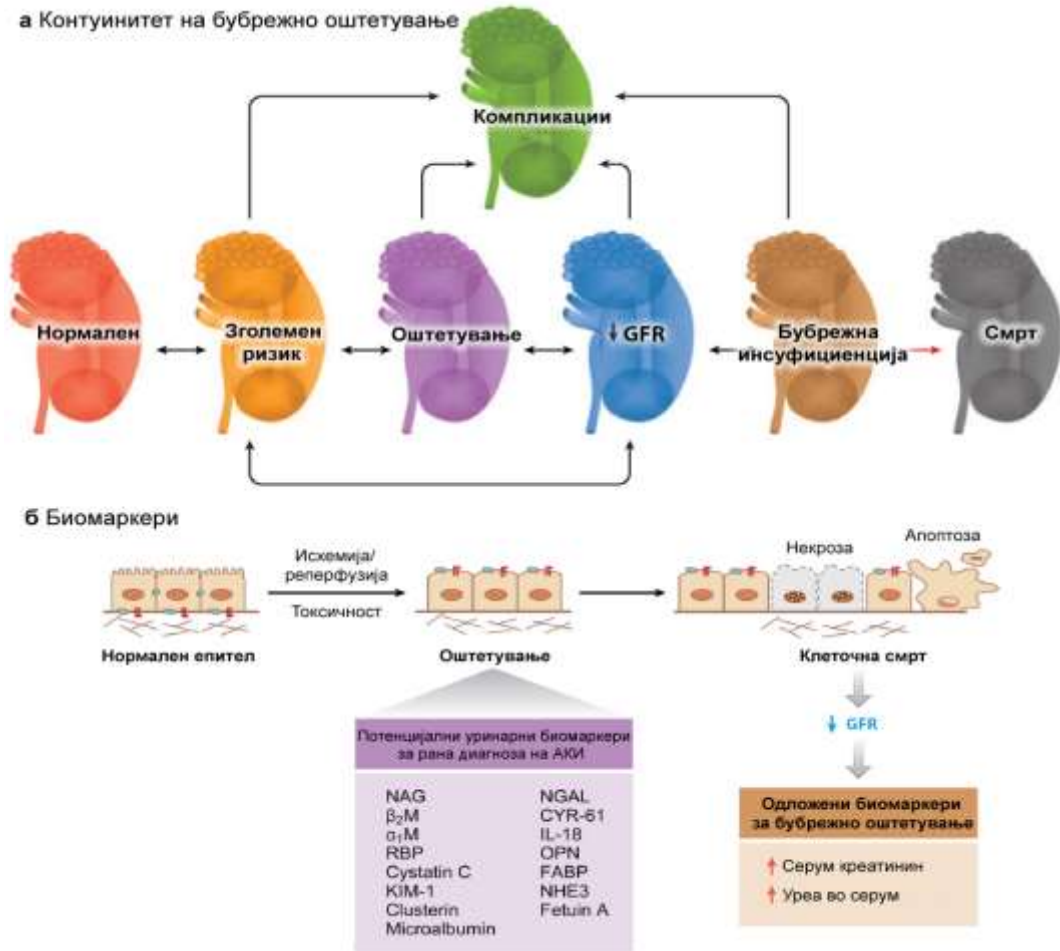
серумска уреична киселина во групата на третирани експериментални животни со Diclofenac- DCL е одбранбениот механизам против оксидативното оштетување создадено од радикали, предизвикувајќи зголемување на концентрацијата на урична киселина (донор на електрони) со цел да се намалат слободните радикали. Овој ефект може да го влоши бубрежното оштетување предизвикано од уреична киселина (Vajracharya S et al., 2018). Исто така е заклучено дека во зависност од дозата на администриран диклофенак, реналното оштетување не може да се процени со стереолошки метод или со серумски оксидативни стресни параметри, и покрај мали варијации во нивото забележано со 50 mg/kg Diclofenac. Потребно е посериозно оштетување на органите со цел да се процени оштетувањето со горенаведените биохемиски параметри. Уште останува нејасно дали нивоата на уреична киселина може да се користи како за показател за намалување на бубрежна функција, бидејќи е поврзана со голем број случаи како кардиоваскуларна хирургија, администрација на радио контраст, рабдомиолиза и топлински стрес и други патологии (J. Johnson, 2011).

Всушност, додека до неодамна порастот на серумскиот креатинин во голема мера се сметаше како „златен стандард“ за детектирање на АКІ, сега е јасно дека, серумскиот креатинин се менува кога веќе 50% од бубрежната функција е загубена. Затоа е многу важно, освен овие параметри, да се следат и одредени биомаркери, кои претходно биле одредувани во *in vivo* услови врз експериментални животни и потоа користени како модел - системи за човековиот организам, кои се прикажани на слика 3 (Prasad et al., 2005; Mahrukh S. et al., 2017; D. Uzeiri. Havziu, 2014). Но, од друга страна во поновата литература се укажува на можноста со следењето на активноста на одредени ензими во урината да се користи како биоиндикатор, кој укажува на рано откривање на нефротоксичноста што се јавува во текот на терапијата со NSAIDs (Seager et al., 2001; Koppert, 2006; Spasovski et al., 2007). Тие се всушност ензими што потекнуваат од плазмата или од жлездите на урогениталниот тракт (Haschen, 1977; Burchard et al., 1982). Според нивната

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

потклеточна локација, овие ензими можат да бидат поделени во мембранозни (AAP, γ -GT, AF), лизозомални (NAG, β -GLU, β -GAL, лизозим), митохондријален (MDH, γ -LDH), цитоплазма (LDH). Со развојот на хистохемија беше направен детален увид во дистрибуцијата на ензимите во различни нефронски структури (Spasovski et al 2016). Нивното присуство е помало во гломерулите отколку кај тубулите. Испитувањата на Gruder и соработниците укажуваат на различно присуство на ензимите во бубрезите (Gruder, et al., 1984). Специфичниот распоред на ензимите по должината на нефронот овозможува диференцирање на местото каде што дејствуваат различните нефротоксични агенси (Rozalski et al., 1959; Raab, 1972; Spasovski et al 2016). Според ова, следејќи ја активноста на лизозомалните гликозидази во гломерулите, како и во дисталните и проксималните сегменти, Le Hir и соработниците укажуваат дека активноста на NAG (N-acetyl- β D-glucosamidase), β -GLU (β -Glucoronidase) е 3 до 5 пати поголема во проксималните тубули отколку во останатите сегменти на нефронот, а најниска активност покажува во гломерулите (Le Hir et al., 1979). Специфичните уринарни ензими: (NAG), γ -glytanyl transferase (γ -GT), α -glytathione-S-transferase - (α -GST), π -glutathione-S-transferase (π -GST), Alanin aminopeptidase - (AAP) и др., овозможуваат прецизно докажување на локализацијата на бубрежното оштетување (гломеруларно или тубуларно) (Maruhd, 1976; Shouk et al., 1974; Mahrukh S. et al., 2017). Според Soni и соработниците, индикатори за директно ослободување на тубуларни ткива во урината се: зголемена уринарна екскреција на NAG, Intestinal alkaline phosphatase (IAP), AAP и тубуларни антигени (Soni, et al., 2010; D. Uzeiri. Havziu, 2014).

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ



Слика 3. Фази на бубрежното оштетување и Биомаркери за АКИ (Vaidta et al., 2009).

Photo 3. Phases of renal impairment and Biomarkers of AKI (Vaidta et al., 2009)

Според Спасовски и соработниците, проксималните тубули имаат доминантна функција во излучување на ензимите (Spasovski et al., 2008). Испитувањата на четкастиот епител од проксималните тубули наречен Brush border epithelium-BBE - потврдиле дека, ААР (90%), алкалната фосфатаза-АР (70%) и γ -ГТ (50%), го сочинуваат најголемиот дел од вкупната активност на ензимите во бубрегот. Бидејќи BBE е многу чувствителен на промени, ензимите можат да се користат како маркери за секундарно бубрежно оштетување под дејство на различни болести, лекови или токсини. Зголемената активност на ензимите може да биде

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

рефлектирана од активноста на болеста и на преостанатиот бубрежен функционален капацитет. Според Спасовски и соработниците, следени се ефектите на нетретираниот RA врз тубуларната функција на brush border – регионот (Spasovski et al., 2008). Кај пациентите е покажано присуство на AAP и γ -GT ензимурија, но не е пронајдено присуство на β 2M во урина (Spasovski et al., 2008). Според Зафировска и соработниците, при следење на три специфичи уринарни ензими (NAG, AAP и γ -GT) кај група на пациенти кои $11,30 \pm 5,6$ недели биле третирани со различни NSAIDs, утврдена е абнормална уринарна екскреција на ензими, значително повисока во споредба со контролната група (Zafirovska et al., 1993; George A, et al., 1999). Но, според Svendsen, при третирање на пациенти со RA со други антиревматчни лекови - (DMARDs), при нормален серумски креатинин не е детектирано ренално оштетување при следење на уринарна екскреција на α -GST и албумини (Svendsen et al., 2005; D. Uzeiri. Havziu, 2014). Според George A et al., (1999) при акутното третирање на доброволци со орален COX-2 NSAID резултираше со доследно зголемување на уринарниот ензим AAP на 2 часа, слични пресметки за урината NAG се пронајдени. Промената во уринарната AAP ѝ беше паралелна со промени во екскреција на протеини во урина, што укажува на место на дејствување во проксималните згрчени тубули. По 24 часа без примена на NSAID од групата на COX-2 инхибитори, вредностите на повеќето уринарни биомаркери се вратија во нормала, сугерирајќи дека таквите ефекти се реверзибилни и без клиничка сигнификанција во ситуации на акутна администрација. Влијанието на хроничната ингестија останува да се процени. Не е идентификувана зависноста од доза на NSAID во однос на промената на уринарната екскреција на биомаркерите (George A, et al., 1999).

Освен ензимите, како биомаркери се употребуваат и протеини и албумини кои може да се од серумско или уринарно потекло. Екскреција на албумини и протеини со голема молекулска тежина (>80000) во урина укажува на оштетување на гломерулите (Davis et al., 1994), а протеините со мала молекулска тежина и

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

албумините: $\beta 2M$, $\alpha 1M$, NAGL-Neutrophil Gelatine – Associated Lipocalin, Retinol binding protein (RBP), Kidney injury molecule-1 (KIM-1) укажуваат на промени во тубулите. Според Bellei и соработниците, докажано е дека при следење на одредени уринарни биомаркери ($\alpha 1M$, Cys-C, и др.) кај пациенти со мигренозни болки со помош на еднодимензионална гел електрофореза и идентифицирани со масена спектрометрија, кај пациентите кои ги злоупотребувале аналгетиците и NSAIDs, пронајдена е значително различна експресија на протеинскиот профил, значи постои зголемен ризик за нефротоксичност (Bellei et al., 2012). Имунотурбодиметриските методи се идеални за детектирање на протеини, каде што концентрацијата на анализот е обратно пропорционална на пренесување (емитување) на светлосниот сигнал (Tillyer et al., 1988; D. Uzeiri. Havziu, 2014).

Од другата страна, акутно бубрежно оштетување (АКИ) и хронично бубрежно оштетување (СКД) се состојби кои значително ги зголемуваат морбидитетот и смртноста. Иако новите биомаркери се користат во пракса, за дијагностизирање на АКИ и СКД сè уште се поставува со сурогат маркери како GFR, серумскиот креатинин (SCr), екскреција на урина и рангирање засновано на креатинин SCr е ограничен како маркер на дисфункција на бубрезите и во двете поставувања и може да биде неточен во неколку ситуации. Во некои случаи серумскиот Cr може да се зголеми во преренална азотемија без тубуларно оштетување, како кај пациенти со мала мускулна маса или со преоптоварување на течности и лекови кои влијаат врз нивото на серумскиот Cr (Azade, 2019). Новите биомаркери имаат потенцијал да ги идентификуваат претходните пациенти со АКИ и СКД и во иднина потенцијално да интервенираат за да ги модифицираат резултатите (Wasung ME, 2015). За посигурна дијагноза се предложува комбинирањето на креатинин, цистатин Ц и албумин на урина, при што со креатинин го подобрува стратификувањето на ризикот за прогресија на болести на бубрезите и смртност. Напредните достигнувања во молекуларната биологија резултираа во ветувачки биомаркери за дијагностицирање на АКИ и СКД; сепак, потребни се повеќе

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

истражувања за нивно успешно спроведување во клиничката пракса со цел да се олесни раната дијагностика, да се водат интервенции и да се следи напредувањето на болестите. Следниот преглед ги опишува најважните биомаркери кои се изучуваат кај болести на бубрезите и ќе се дискутира за употребата и вредноста на овие биомаркери во различни клинички поставувања (Wasung ME, 2015).

Во продолжение, теоретски ќе бидат опишани сите биомаркери за АКІ, но во овој докторски труд експериментално ќе бидат следени само дел од нив.

1.10.1 N-acetyl- β -glucosaminidase

N-acetyl- β -glucosaminidase (NAG), лизозомален ензим на проксималните тубули, бил широко истражуван и докажано е дека е сензитивен, перзистентен и стабилен индикатор на тубуларното оштетување. Зголеменото ниво на NAG се поврзува со изложеност на нефротоксини, хронично гломеруларно заболување, дијабетска нефропатија (Vaidya et al., 2008). Westhuyzen и соработниците известуваат дека нивоата на уринарниот NAG (и други тубуларни ензими) се високо сензитивни во детектирање на АКІ кај популација на критично болни возрасни пациенти, кои претходат на зголемувањето на серумскиот креатинин за време од 12 до 14 часа (Westhuyzen et al., 2003). Според нив, двете предности за користење на NAG се: (а) чувствителноста, суптилноста на алтерациите во епителијалните клетки на сидовите на проксималните тубули кои резултираат со пролевање на NAG во урината, а количината на пролеаниот ензим може директно да е поврзана со тубуларната повреда; и (б) квантитативноста, едноставноста и репродуктивноста на ензимските анализи кои се добро етаблирани за спектрофотометриско мерење. Недостаток е тоа што уринарната активност на NAG е инхибирана од ендогената уреа, како и некои нефротоксични материи и тешки метали. Покрај тоа, зголемените уринарни нивоа на NAG може да се јават и во услови на отсуство на клинички значаен АКІ, нарушена толеранција кон глукоза

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

и хипертиреозидизам. Како резултат на тоа, неспецифичноста може да го лимитира користењето на NAG-нивоата како биомаркер на АКІ. Според Спасовски и соработниците, NAG поседува поголема сензитивност од микроалбуминуријата (D.Uzeiri.Havziu, 2014; Spasovski et al., 2007; Wiland et al., 1997).

1.10.2 Gamma-glutamyl transpeptidase γ -GT Гама-глутамил транспептидаза (GGT) - е ензим кој се наоѓа широко во ткива со секреторна активност од разни организми. Овој ензим игра важна улога во метаболизмот на глутатион (GSH). Активноста на серумскиот GGT е често зголемена кај заболувања на црниот дроб, особено кај субјекти што користат алкохол. GGT ја катализира деградацијата на GSH во глутамат и глутамил-аминокиселини, кои припаѓаат на реактивните тиолни соединенија со висока физиолошка активност. Главната функција на овие аминокиселини се редукција на железо железо Fe^{3+} во железо Fe^{2+} под физиолошки услови. Овој процес е поврзан со генерирање на реактивни кислородни видови (ROS) и иницирање на оксидативни реакции. Највисока активност на GGT кај бубрезите е откриена на надворешната површина на микровилусната мембрана во бубрежната проксимална тубула. Активирање на GGT во проксималните тубули може да го подобри оксидативниот стрес, што доведува до тоа оштетување на бубрезите. Следење на активноста на GGT во урината може да биде прогностички фактор на функцијата на бубрезите. Голем број на истражувања покажуваат дека зголемената активност на GGT може да биде поврзана со исхемичено оштетување на ткивата како што се тубулите на бубрезите (Yamamoto S, 2011).

Некои студии од Andreucci M. et al., (2017) покажаа зголемено ниво на γ GT, 24 часа по администрацијата на контрастот, а некои други студии од Waring et al., (2011) покажаа дека може да биде чувствителен биомаркер при акутна нефротоксичност од Paracetamol (Andreucci M et al., 2017; Waring et al., 2011). Од друга страна пак, според Francisco L. et al., (1987) кои при следење на пациенти со

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

ревматски симптоми и нормална функција на бубрезите се третирани со терапија со високо нефротоксични лекови со злато. И двете групи на пациенти со терапија со злато и група без терапија покажаа значително зголемена активност на NAG во урината, наспроти GGT каде што не беа забележани значително покачени нивоа во ниту една група.

1.10.3 β 2-микроглобулин

β 2-микроглобулин – (β 2-microglobulin) (β 2M) е 11.8-kDa протеин кој е лесен синџир (light chain) на главната хистокомпатибилна класа (MHC) I, молекула присутна на клеточната површина на сите нуклеидни клетки. β 2M се откинува од тешкиот синџир во текот на клеточната преобразба и влегува во циркулацијата како мономер (Tolkoff-Rubin et al., 1988). β 2M се филтрира од гломерулите и скоро целосно се реапсорбира и катаболизира од проксималните тубуларни клетки, процес кој може да биде попречен од АКІ. Зголемената уринарна екскреција на β 2M веќе е забележана како ран маркер на тубуларното оштетување при повеќе услови, вклучувајќи и изложеност на нефротоксични материи, кардиохируршки зафати и трансплантација на бубрези (Vaidya et al., 2008) пред покачување на серумскиот креатинин во период од 4 до 5 дена (Tolkoff-Rubin et al., 1988). Ishioka T (1988) докажале дека при администрацијата на ихибиторите на COX1-NSAID (Sulindac) резултирал со значително зголемување на концентрациите на BUN и β - 2M, но нема значителна промена во серумскиот креатинин. Според Спасовски и соработниците (Spasovski, et al., 2008), β 2-M во урина се користи како индикатор за тубуларно оштетување и докажано е дека кај пациентите со нетретиран RA не е пронајдено присуство на β 2-M. Според Aasarød тој е слободно филтриран протеин, кој под нормални услови, речиси целосно е реапсорбиран во проксималните тубули (Aasarød et al., 2000). Оштетувањата на овој дел од нефронот доведуваат до ослободување на β 2M во урината, кај лица со покачени серумски нивоа, а

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

реапсорптивниот капацитет може да биде надминат дури и во нормални тубули, што резултира со зголемено ниво на $\beta 2$ -М во урината. Aasarød и соработниците ја мониторираше реналната функција на 62 пациенти со Sjögren's syndrome (хроничен воспалителен процес), според одредени параметри од кои и $\beta 2$ М со помош на нефелометар и потврдиле дека од 62 пациенти само 62% покажале албуминурија (Aasarød et al., 2000; D. Uzeiri Havziu, 2014; Herget-et al., 2004). Според Azade (2019), протеин со мала молекуларна тежина нормално се наоѓа во урината, но се зголемува при тубуларни оштетувања, секундарно труење со антибиотици, аналгетици, растворувачи, тешки метали или пестициди. Во овие услови, докажано е дека е чувствителен биомаркер за оштетување на бубрежните тубуларни цевки. Но, брзо се деградира во собна температура и рН на урина <6 ; затоа, неговата корисна алатка како уринарен биомаркер е ограничена (Azade, 2019).

Ishioka T (1988) докажале дека при администрацијата на инхибиторите на COX1 - NSAID (Sulindac) резултирала со значително зголемување на концентрациите на BUN и $\beta 2$ М, но нема значителна промена во серумскиот креатинин.

1.10.4 $\alpha 1$ -микроглобулин

$\alpha 1$ -микроглобулин ($\alpha 1$ -microglobulin) ($\alpha 1$ М) е 27–33-kDa - протеин кој се синтетизира во црниот дроб со околу половина од циркулирачките протеини комплексирани во IgA. Слободната форма се филтрира од гломерулите и се реапсорбира од клетките на проксималните тубули. За разлика од $\beta 2$ М, уринарниот $\alpha 1$ М е стабилен во рамките на рН вредности во рутинските клинички практики, правејќи го префериран маркер на тубуларната протеинурија кај луѓе. Пронајдено е дека тој е сензитивен биомаркер за дисфункциите на проксималните тубули, дури и во раните фази на оштетувањето, пред да се идентификува хистолошка повреда (Kern, et al., 2000; Azade, 2019).

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Уринарниот $\alpha 1M$ е предложен како корисен маркер за тубуларната дисфункција, дури и во раниот-гестациски период кај предвремено родените деца, популација која е под висок ризик за АКІ (Ojala R et al., 2006). Иако биле развиени сензитивни имунолошки анализи со цел квантификација на $\alpha 1M$, тие имаат недостаток при меѓународната стандардизација. Понатаму, бројни услови биле поврзани со изменети плазматски/серумски нивоа, вклучувајќи ги заболувањата на црниот дроб, HIV, при што, уринарната специфичност и чувствителност за АКІ може да биде субоптимална во вакви услови (Penders et al., 1995). Според Burzycz, употребени се $\alpha 1M$ и NAG, како биомаркери за мониторирање на реналната состојба на пациенти третирани при хемотерапија со Bisulfan. После терапијата заклучиле дека детекцијата на зголемената концентрација на $\alpha 1M$ и NAG во урината била корисна за идентификување на пациенти со висок ризик за тубуларна дисфункција, каде што NAG е одреден со колориметриска метода, а $\alpha 1M$ со (Enzyme-linked immunosorbent assay) – имуноензимски тест-ELISA (Burycz et al., 1998; Schaub S, et al., 2005 D. Uzeiri Havziu, 2014;).

1.10.5 Ретинол врзувачки протеин

Ретинол врзувачкиот протеин - Retinol binding protein (RBP) е 21-kDa протеин којшто се синтетизира во црниот дроб и е транспортнички протеин на витаминот А од црниот дроб до другите ткива. Тој слободно се филтрира од гломерулите и супсеквентно се реапсорбира и катаболизира во проксималните тубули. Bernard и соработниците (Bernard et al., 1987; Azade Sari, 2019) мониторираше пациенти со АКІ со различни етиологии и докажале дека уринарниот RBP бил високо сензитивен индикатор на дисфункцијата на реналните тубули, продолжувајќи ја елевацијата на NAG. Тие дале известување дека нивоата на RBP и $\beta 2M$ биле високо корелирани кога уринарната pH вредност била > 6.0 , со прогресивно зголемување на соодносот RBP/ $\beta 2M$ кога уринарната pH опаѓала,

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

рефлектирајќи ја стабилноста RBP во киселоста на урината кога се споредувала со нестабилноста на $\beta 2M$. Нивоата на RBP, $\beta 2M$, и $\alpha 1M$ во урината се мерат со имуно-нефелометриски методи. Корисноста на филтрацијата на протеини со ниско-молекуларна тежина, како што се RBP, $\beta 2M$, $\alpha 1M$, Cys-C, микроалбумин како биомаркери во услови на АКІ е лимитирана од пропратна сигнификантна гломеруларна протеинурија или хиперфилтрација, ситуации каде што тубуларните реапсорптивни патишта може да бидат заситени (D'Amico G et al., 2003; D.Uzeiri Navziu, 2014).

1.10.6 Цистатин-Ц

Цистатин-Ц-Cystatin-C (Cys-C) е 13-kDa протеин којшто иницијално е познат како interalial γ -trace, post- γ -globulin и gamma-CSF и се верува дека е еден од најзначајните екстраклеточни инхибитори на цистеин протеазата. Концентрациите во серумот изгледа дека се независни од полот, возраста и од мускулната маса. Cys-C слободно се филтрира од страна на гломерулите, се реапсорбира и се катаболизира, но не се излучува од тубулите. Во последната декада, серумскиот Cys-C бил интензивно проучуван и било пронајдено дека е сензитивен серумски маркер на GFR и е посилен индикатор отколку серумскиот креатинин кога станува збор за смртност или кардиоваскуларни ризици кај повозрасни пациенти. Единственото истражување е спроведено врз животни, при што Cys-C бил мерен во крајната фаза на бубрежното заболување, каде што секвенцијалната билатерална нефректомија била направена со седум дена разлика (Conti et al, 2006). Кинетиката на промените во серумскиот Cys-C и концентрациите на креатинин ја опишале клиничката состојба. Докажано е дека уринарните нивоа на Cys-C биле покачени кај индивидуи со позната тубуларна дисфункција (Uchida, 2002). Herget-Rosenthal и соработниците утврдиле дека покаченото ниво на уринарниот Cys-C е високо предиктивно, со лош исход (според барањата за теорија на трансплантација на

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

бубрезите -Renal Replacement Therapy -RRT) кај хетерогена група на пациенти со иницијална нон-олигурична АКІ (Herget-Rosenthal et al., 2005). Според Hamed NM, et al., (2013) серумскиот креатинин и серумскиот Cys-C беа проучени и анализирани во релевантност со раното АКІ. Докажано е дека 56,2% од пациентите од групата со АКІ имаат нормално ниво на серумски креатинин во рана фаза, додека сите пациенти имаат покачен серумски Cys-C истовремено. Серумскиот Cys-C е подобар маркер на бубрежна функција во раните фази на АКІ и е помалку засегнат од возраста, полот, мускулната маса и етничката припадност. Неговата употреба помага при рана терапевтска интервенција и евентуално поволен исход (Hamed NM, et al., 2013). Докажано е дека комбинирањето на SCr и Cys-C обезбедува поголема точност за проценка на GFR (Wasung ME, 2014).

Мерењето на серумскиот Cys-C пред 1994 г. било спроведено со користење на ензимоамплифицирана радиоимунодифузна техника за која е потребно најмалку 10–20 h и имала релативно висок коефициент на варијација (>10%). Потоа, била развиена автоматизирана имунотурбидиметриса и имуно-нефелометриска метода за поголема прецизност која е одобрена од Администрација за храна и лекови (Food and Drug Administration FDA). Неодамна, развиена е автоматска квантитативна анализа за мерење на уринарниот Cys-C, со користење на N-Latex Cystatin-C комплет на нефелометар (Conti et al., 2006; Hamed NM, et al., 2013).

Mangge и соработниците докажале дека при долготрајна терапија на NSAIDs и други антиревматични лекови кај пациенти со RA, каде што освен традиционалните маркери на реналната функција (серумскиот креатинин, GFR и креатинин клиренс), следен е серумскиот Cys-C, покажува далеку подобра корелација во однос на клиренсот на креатинин и серумскиот креатинин, а според тоа, пациентите покажале нарушена бубрежна функција и покрај нормалните вредности на серумскиот креатинин (Mangge et al., 2000, D.Uzeiri Havziu, 2014).

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

1.10.7 Микроалбуминурија

Микроалбуминуријата (Microalbuminuria) дефинирана како патолошка екскреција на уринарниот албумин под прагот на детекција (од 30 до 300 mg/L) со конвенционална мостра за контрола на урината, долго време била етаблирана како корисен маркер за развојот и прогресијата на бубрежните болести, посебно при дијабетската нефропатија. Приближно 30% од протеините во урината припаѓаат на албумин, и тоа е добар показател за проценка на промените во гломеруларната пропустливост. Историски гледано, се претпоставувало дека микроалбуминуријата доаѓа од алтерациите во гломеруларната филтрација и второстепено како промена во интрагломеруларниот притисок или структурните промени на гломеруларната базална мембрана. Посреднички протеини, кои обично во мали количини се филтрираат во гломерулите, но поголеми количини се реапсорбират во тубули (Spasovski, 2016).

Меѓутоа, неодамнешните докази кај стаорците сугерираат дека нормалната гломеруларна филтрација може да дозволи истекување на албумин во поголеми количини отколку што се мислело порано, а албуминуријата може да биде и резултат на дефект на насочувачките патишта на клетките на проксималната тубула. Може да се покаже дека микроалбуминуријата е корисен маркер за АКІ и за пропратната штета на клетките на проксималната тубула.

Претходно, микроалбуминуријата била детектирана при пократко или подолго земање на нефротоксични хемотерапевтици, како што се Cisplatin, Ifosfamide и MTX, како и на антибиотици, како што е Gentamicin (Vaidya et al., 2008). Според Pedersen и соработниците (Pedersen et al., 1995), микроалбуминуријата била честа појава кај хронични пациенти со РА, како резултат на компликација на болеста или под дејство на нефротоксични лекови. Супклиничките бубрежни оштетувања не можат да се идентификуваат со рутински анализи (серумскиот креатинин), а

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

микроалбминуријата е почувствителен индикатор за ренална дисфункција, како маркер за гломеруларна функција (Spasovski et al., 2007). Како заклучок, потврдиле дека поголем дел на пациенти кои се третирани со различни антиревматични лекови покажале реверзибилна микроалбминурија која ретко се развивала до краен стадиум на бубрежна инсуфициенција. Пронајдена е значајна корелација помеѓу CRP и уринарната екскреција на албумин (Pedersen et al., 1995). Присуство на супклинички зголемувања на уринарната екскреција на албумин е поврзана со нарушена вазодилатација зависна од ендотелиум и се верува дека ја рефлектираат ендотелијалната дисфункција кај пациенти со мигрена (Malik A, 2007).

Според национална анкета за испитување на здравје и исхрана спроведена во периодот 1999-2002 година од неинституционални жители стари најмалку 20 години преку анализа на вообичаена долготрајна употреба од > 5 години. Испитуваните лица користеле аналгетик секој ден барем еден месец како монотерапија (од аспирин, ацетаминофен, ибупрофен) или комбинирана терапија на аналгетици, не била поврзана со зголемена зачестеност на албминурија или намалена GFR (Agodoa, Lawrence Y. et al., 2007).

Од другата страна Jacobsen LM и соработниците (2013), при следење на пациенти со мигрена споредени со контролна група без главоболки, не откриле докази за зголемено излучување на албумин во урина. Ова може да укажува на тоа дека системската ендотелијална дисфункција не е истакната карактеристика на мигрена (Jacobsen LM, 2013).

Ефектите на NSAIDs врз гломеруларната и тубуларната функција можат да бидат од клиничко значење и треба да бидат следени со посензитивни методи (D. Uzeiri Havziu, 2014).

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

1.10.8 Молекула на оштетени бубрези-1

Молекула на оштетени бубрези-1- Kidney injury molecule-1 (KIM-1) е тип-I на клеточен мембрански гликопротеин кој содржи автентичен б-цистеин имуноглобулински и муцински домен во неговиот екстраклеточен регион.

Нивоата на KIM-1 информационата рибонуклеинска киселина (messenger Ribonucleic Acid-mRNA) се зголемуваат повеќе отколку која било друга форма на познат ген, при оштетување на бубрезите. Vaidya и соработниците (Vaidya et al., 2009) известиле дека по оштетување на проксималните тубули, ектодоменот на KIM-1 се ослободува од клетките *in vitro* и *in vivo* во урината кај глодарите и кај луѓето. Во претклиничките и клиничките студии, користејќи неколку различни механистички модели на бубрежно оштетување, уринарниот Kim-1 служи како ран дијагностички индикатор на бубрежно оштетување, кога се споредува со кој било конвенционален биомаркер, како што се плазматскиот креатинин, BUN, гликозуријата, зголемената протеинурија, или зголеменото ниво на уринарен NAG, γ -GT, или AP. Тие први развиле имунолошки анализи ELISA за мерење на Kim-1 во примероци на урина од глодарите и човекот, и неодамна, развиле посензитивна, високо-насочувачка микрорзрнеста анализа за квантификација на Kim-1 кај урината на стаорците. Оваа анализа има голем динамички опсег и бара помалку волумен на урина (30 μ l) и реагенси отколку конвенционалната ELISA (Vaidya et al., 2009; D.Uzeiri Havziu, 2014).

Kim-1 има клинички придонеси заради неговата способност за брз и неинвазивен тест да открие рано супклиничко тубуларно оштетување. Сепак, точната дијагноза може да варира во зависност од видот на користени анализи, возраста на пациентот, клиничката поставка, користениот прекин, времето на мерење и други

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

фактори (Shao X, et al., 2014). KIM-1 има е одобрен од FDA на САД како биомаркер претклинички развој на лекови (Parikh CR, 2013).

1.10.9 Кластерин (Clusterin)

Кластеринот - (Clusterin) е гликопротеин кој бил прво изолиран во тестикуларната течност на овен од страна на Blaschuk, Burdzy и Fritz во 1983 г. и така е наречен поради неговата можност за извлекување кластери кај сертоли - клетките (Blaschuk et al., 1983).

Кластеринот е индуциран во бубрезите и урината кај стаорци, кучиња и примати по различни форми на претклинички АКІ, како што се исхемиските/реперфузиските оштетувања, оштетувања на бубрезите индуцирани од токсини, унилатерална опструкција, или суптотална нефректомија. Кластеринот, како Kim-1, е изразен кај дедиференцираните тубуларни клетки по оштетувањето на бубрезите и карцоном на бубрежните клетки (Correa-Rotter et al., 1998).

Кластеринот се мери со радиоимуно анализи, а количината на протеинот е во корелација со покачувањето на серумскиот креатинин и уринарниот NAG кај стаорците со бубрежно оштетување, индуцирано од гентамицинот. Меѓутоа, нивоата на кластерин mRNA и протеините не се покачуваат сè до 5-от ден при бубрежно оштетување индуцирано од цисплатинот (Silkensen JR et al., 1997; Azade., 2019).

До скоро немало клинички испитувања кои укажувале на користење на кластерин како ран дијагностички/прогностички индикатор на акутните бубрежни оштетувања кај луѓе (Vaidya et al., 2009). Но, последниве студии од Azade (2019) докажаа дека кластерин е гликопротеин и може да се користи како биомаркер за докажување на нефротоксичност предизвикана од цисплатин. Нивото на

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

уринарниот кластер може да се зголеми по нефротоксичност предизвикана од лекови (Azade., 2019).

1.10.10 Хуманиот неутрофилен желатиназа асоциран липокалин

Хуманиот неутрофилен желатиназа асоциран липокалин - neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) е 25-kDa - протеин поврзан со желатиназата, иницијално е идентификуван во специфични гранули на неутрофилот. NGAL се синтетизира во коскената срж, но исто така, може да биде индуциран во епителните клетки во услови на воспаление или малигнитет (Vaidya et al., 2009). Cowland и Borregaard укажале на различни степени на експресија на гените на NGAL во бројни хумани ткива, вклучувајќи ги утерусот, простатата, плунковите жлезди, белите дробови, трахеата, стомакот, дебелото црево и бубрезите (Cowland et al, 1997).

Една деценија по нејзиното откривање, елегантно дизајнирана студија на глувци што ја користела стратегијата за широки геноми за испрашување покажа дека NGAL е една од максимално предизвиканите гени по иницирањето на бубрежна исхемија. Тоа беше изразено во бубрежно тубуларните клетки и надрегулирани за време на исхемично или токсично оштетување и беше предложена неговата употреба како ран уринарен биомаркер на АКІ (Mishra J, et al., 2003; Mishra J, et al., 2004).

Во проспективна студија на педијатриски пациенти кои биле подложени на кардиопулмонарен бајпас за кардијална корективна хирургија, утврдено е дека уринарниот NGAL е моќен ран маркер за АКІ, којшто се јавува пред зголемувањето на серумскиот креатинин за 1 до 3 дена. Слично истражување кај возрасни пациенти покажало дека нивоата на уринарниот NGAL на 1, 3, и 18 h по кардијална хирургија биле значително повисоки кај пациенти со клинични значаен АКІ (Wagener et al., 2006). Според Тејмер (Tamer, 2011), го употребиле NAGL како сензитивен маркер за рана детекција на исхемично и нефротоксично оштетување

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

на пациенти третирани со NSAIDs. Според Mishra et al., (2005) докажа дека NGAL е робустен ран биомаркер на супклиничка АКІ кај педијатриски пациенти со кардиопулмонален бајпас; неговото зголемување му претходеше на секое зголемување на серумскиот креатинин за 1-2 дена, а зголемувањето се одржуваше во текот на траењето на АКІ.

Ретроспективната анализа на примероци на урина кај пациенти со хемолитичен уремиски синдром асоциран со дијареа, утврдила дека нормалната екскреција на уринарниот NGAL за време на раните фази на хоспитализацијата дава високо негативни предиктивни вредности за потреба од дијализа, меѓутоа, високите нивоа на уринарниот NGAL не биле релевантен предиктор за потребите за дијализата. Нивоата на серумскиот NGAL се покачуваат во услови на воспаленија и инфекции, а NGAL, кој се филтрира од гломерулите, се појавува во урината (Ohlsson et al., 2003; Mahrukh S. et al., 2017).

Потребни се понатамошни студии за да ја утврдат специфичоста на уринарниот NGAL за АКІ во услови на сепса (Vaidya et al., 2009).

Последниве студии од Azade (2019) докажаа дека NGAL е реактант на акутна фаза и може да е изразена во воспалителни услови, екскрецирана од тубуларни епителни клетки како одговор на повреди и тубулоинтестицијално оштетување. Може да се мери и во плазма и во урина, но за рано откривање на акутно оштетување на бубрезите (АКІ), зголемувањето на урината NGAL е поконкретно отколку зголемувањето на NGAL во плазма. Основните бубрежни функции, сериозноста на АКІ и возраста влијаат на нивото на NGAL. Студиите покажаа дека нивоата на NGAL во плазмата и урината се зголемуваат 2 часа по оштетувањето и претставува најсилен предиктор на АКІ. Почувствителен е кај исхемичната и токсичната АКІ (такролимус, цисплатин, циклоспорин А, агент за радиографски контраст). Нивоата на NGAL може да бидат предиктор на клиничките исходи на АКІ (потреба од дијализа и морталитет) и прогресија на хронично заболување на бубрезите (СКД)

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

кај возрасни. Екскрецијата на урина на NGAL може да се зголеми со албуминурија (Azade., 2019).

1.10.11 Интерлеукин-18

Интерлеукин-18 (Interleukin-18) (IL-18) е цитокин којшто бил идентификуван како индуцирачки фактор на интерферонот- γ (IFN- γ) од црн дроб кај глувци, третирани со бактерии (*Propionibacterium asnes*) и липополисахариди. Активноста на IL-18 била опишана кај бројни воспалителни заболувања кај повеќе ткива, вклучувајќи го воспалителниот артритис, мултипната склероза, воспалението на дебелото црево, хроничниот хепатитис, системскиот еритематозен лупус и псоријазата. Прекурзорната форма на IL-18 (24 kDa) ензимски се расцепува со IL-1 β -конвертирачкиот ензим за да произведе созреан 18-kDa IL-18 протеин. Се покажало дека бубрежните нивоа на IL-18 mRNA се поврзани со исхемиско-реперфузиското оштетување, воспалителниот/автоимун нефритис и нефротоксичноста индуцирана од цисплатин (Leslie et al., 2007). Во истражување кај критични постари пациенти со акутен респираторен дистрес синдром -Acute respiratory distress syndrom (ARDS), зголемен уринарен IL-18 бил пронајден како ран маркер за АКІ, претходејќи на промените во серумскиот креатинин од 1 до 2 дена и бил независен предиктор за смрт. Во овие истражувања, IL-18 бил одредуван со ELISA, користејќи комерцијално достапни антитела (Parikh et al., 2005; D. Uzeiri Havziu, 2014).

Студиите сугерираат дека нивоата на уринарниот IL18 растат рано при исхемично оштетување на бубрезите (приближно 12 часа пред клиничка АКІ) и може да биде брзо и прифатливо измерено. Со предвидувачка точност од IL18 може да се разликуваат во зависност од возраста (со подобро дијагностичка точност кај адолесценти и деца), време на стекнување и референтен опсег. Сепак, комбинирање на IL18 со други биомаркери ги подобрува своите перформанси во

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

предвидување на АКІ. Понатаму соодветно дизајнирани студии се оправдани да се разјасни оптималното време, прекинување и поставување кој IL18 би бил корисен биомаркер за АКІ (Mahrukh S. et al., 2017). Познат е и како фактор што го предизвикува интерферон- γ (IFN- γ) и неговото ниво во урината се зголемува при исхемично и токсично АКІ. Тој предвидува оштетување на бубрежниот паренхим. Нивните нивоа се повисоки кај пациенти со АТН. Според некои студии, нивото на уринарен IL-18 се зголемува во АКІ предизвикана од контраст 6–12 часа по администрацијата на радиоконтрастниот агенс (Azade, 2019).

1.10.12 Протеини за врзување на масни киселини на црниот дроб (L-FABP)

Протеини за врзување на масни киселини на црниот дроб (L-FABP), исто така наречени FABP-1, се дел од фамилијата од 14 цитосолни протеини од 15 kDa кои функционираат во меѓуклеточното транспортирање на липиди и ендогена цитопротекција со намалување на оксидативниот стрес при реперфузиона-исхемија. Тоа е многу изразено во црниот дроб, но е исто така изразено во бубрезите, белите дробови, панкреасот и цревата. Во бубрезите, L-FABP се изразува во проксималните тубули, каде што се користат масни киселини како примарен извор на метаболизам на енергија. Слободните масни киселини се филтрираат преку гломерулите и реапсорбираат во проксималните тубули, каде тие се врзуваат за L-FABP и се транспортираат во митохондрија или пероксизоми и метаболизирани преку β -оксидација (Mahrukh, 2017). Генот FABP14 реагира при хипоксичен стрес и пораст на нивото на L-FABP на урина го одразува стресот на проксималните тубуларни клетки (Susantitaphong P. Et al., 2013). Во модел глувци на бубрежни оштетувања предизвикана од цисплатин, зголемено ниво на уринарна L-FABP му претходеше на пораст на креатинин за 72 часа (Negishi K, et al., 2007).

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

1.10.13 Натриум/водород изменувачка изоформа

Натриум/водород изменувачката изоформа 3 Sodium/Hydrogen Exchanger Isoform (NHE-3) е најприсутниот апикален натриумов транспортер во бубрежните тубули, одговорен за проксималната реасорпција на 60–70% од филтрираниот натриум и бикарбонати (Wang et al., 1999).

Во едно истражување на 68 критично болни возрасни лица, du Cheyron и соработниците извршиле семиквантитативно одредување во уринарните мембрански фракции и пронашле дека NHE-3 е корисен маркер за дијагностицирање на пациентите со предренална азотемија, со акутно гломеруларно заболување и со исхемиски/нефротоксичен ATN (Du Cheyron et al., 2003).

Со следење на активноста на посензитивни биомаркери ќе се овозможи рано дијагностицирање на бубрежното нарушување, идентификација на механизмот на оштетувањето, процена на местото и тежината на оштетувањето. Примената на овие маркери, поединечно или во комбинација, освен што ќе го докажат раното бубрежно оштетување, ќе овозможат и мониторинг на прогресијата на оштетувањето. Бидејќи бубрежното оштетување е реверзибилен процес, со следење на состојбата може да се прекине терапијата со NSAIDs, за да не дојде до хронични бубрежни нарушувања. Исто така, кај пациенти кај кои веќе постојат одредени бубрежни нарушувања, се овозможува да се следи нивната состојба со цел да не помине во хронично иреверзибилно оштетување (Vaidya et al., 2009; Azade., 2019).

Постојат уште нерешени дилеми поврзани за нефротоксичноста на NSAID, во смисла, во колкава мера тие штетно дејствуваат при акутна или хронична употреба на различни групи NSAIDs. Релативно, малку е познато за компаративната нефротоксичност на NSAID особено врз хуманото бубрежно ткиво врз основа на инхибиција на COX, да се споредат несаканите ефекти на неселективните COX

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

инхибитори и селективни инхибитори врз бубрежното ткиво, како и поврзаноста на ефектите при комбинирана терапија на NSAIDs со други лекови и при нивната злоупотреба. Исто така, не е доволно јасно како дејствуваат кај пациенти со нормална бубрежна состојба и дали со следење на посензитивни индикатори би се постигнало рано дијагностицирање на нефротоксичноста (Orfeas et al., 2009; Azade., 2019). За разјаснување на сите горенаведени прашања се потребни покомплексни студии со различни категории пациенти, за рано и точно утврдување на штетните дејства на NSAID врз бубрезите. Како предизвик за да се одговори на дел на горонаведените прашања, поставени се целите на овој труд.

2. Цели

1. Утврдување на рана фаза на нефротоксичност при хронично ординирање на монотерапија со различни групи на NSAIDs и при комбинирана терапија со аналгетици, во споредба со контролна група и во однос на референтни вредности.
2. Предвидување на местото на оштетување на бубрезите.
3. Евалуација на степенот на безбедост при хронична употреба на различни NSAIDs.
4. Да се анализира ренопротективноста на хроничната употреба на различни NSAIDs во однос на инхибиција на COX.
5. Препораки за индивидуализирана/рационална употреба на NSAIDs.

За реализирање на поставените цели преземени се следниве активности:

- Спроведување на стандарден нефролошки протокол за определување на параметри во урина и серум: уреа (серум), креатинин (серум), креатинин (урина), GFR, електролитен статус во серум кај пациенти со МОН третирани со (Diclofenac и Diclofenac + Caffetin).
- Следење на активноста на специфични биоиндикатори, како сензитивни биомаркери за докажување на рана нефротоксичност: NAG, AAR и γ -GT, и α 1M и

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

микроалбминурија кај пациенти со МОН третирани со (Diclofenac и Diclofenac + Caffetin).

- Спроведување на стандарден нефролошки протокол за определување на параметри во урина и серум: уреа (серум), креатинин (серум), креатинин (урина), мокрачна киселина, електролитен статус и следење на активноста на специфични биоиндикатори, γ -GT, β 2M и микроалбминурија кај хронично ординирани пациенти со терапија NSAIDs од најмалку 12 месеци, 5 и 10 години со различни групи на:
 - неселективни COX инхибитори (Piroxicam, Ketoprofen и Ibuprofen).
 - релативно селективни COX2 инхибитори (Meloxicam, Nimesulid, Naklofen).
 - селективни COX2 инхибитори (коксиби)- Celecoxib и Paracetamol.
 - пациенти со прекумерна употреба на лекови МОН со различни групи на NSAIDs во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви).

3. Експериментален дел

3.1 Материјал за анализа

За реализирање на поставените цели користевме урина и венска крв од избрани пациенти од Универзитетска клиника за неврологија – Скопје и Клиника за неврологија –Тетово, пациенти со нормална бубрежна функција, кои се на хронична монотерапија со различни групи NSAIDs и пациенти со главоболка од прекумерна употреба на лекови-Medication-overuse headache (МОН) на различни групи на NSAIDs во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви), како и контролна група од испитаници (различни во однос на регионот на испитување) со нормална бубрежната функција. Пациентите опфатени во испитувањето беа информирани за начинот на спроведување и целта на истражувањето, пред да дадат своја писмена согласност. Исто така, од нив беше побарано да не користат други лекови пред испитувањето. Пациентите со

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

претходна бубрежна болест биле исклучени од студијата. Испитувањето е извршено според дизајниран протокол, во согласност со етичките принципи на Хелсиншката декларација за медицински истражувања врз луѓе и е одобрена од Етичкиот комитет за научни истражувања на Медицинскиот факултет - УГД - Штип (WMA, 2000).

Вклучените пациенти во студијата се со хронични главоболки кои беа поделени врз основа на времетраењето на главоболката: на група на пациенти со симптоматски главоболки, со главоболки помалку од 15 дена во месецот, и пациенти со главоболки повеќе од 15 дена во месецот односно го користеле терапевтскиот агенс претерано и редовно за 3 или повеќе месеци наречени како - пациентите со Medication-overuse headache (МОН).

Вкупно од 132 пациенти, 36 се од Универзитетска клиника за неврологија – Скопје со просечната возраст на пациентите од $36,2 \pm 9.2$ години, со распон од 21 до 51 година, а просечната возраст на контролната група од испитаници од поширокиот регион на Република Северна Македонија $47,02 \pm 5,58$ (35 – 60 г.) и 96 пациенти се од Клинички центар неврологија - Тетово од случајно избрани пациенти од Полошки регион со просечна возраст од $42,047 \pm 7.41$ со опсег од 35-65 години и контролна група на здрави испитаници (од Полошкиот регион) со просечна возраст $48,412 \pm 6,822$. Просечното следење на болеста е $120 \pm 12,6$ месеци.

Пациентите од Универзитетска клиника за неврологија – Скопје беа иницијално мониторираны по едногодишен третман со различни препарати и дози од неселективни NSAIDs (и тоа 8 пациенти со Ibuprofen 600 mg, 3 пациенти со Ketoprofen 100 mg или Piroxicam 20 mg), релативно селективни NSAID (5 пациенти со Nimesulid од 100 mg или Meloxicam од 100 mg) и посебна група на пациентите со главоболка од прекумерна употреба на лекови-Medication-overuse headache (МОН) од кои 10 биле третирани со капсули Diclofenac - со вкупна доза до 150 mg и 10 пациенти со Diclofenac + Caffetin- 2x1, (една таблета содржи: парацетамол 250 mg; пропифеназон 210 mg; кофеин 50 mg и кодеин фосфат 10 mg), по 12 месеци е

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

евалуирана нивната ренална состојба. Кај пациентите со главоболка од прекумерна употреба на лекови-Medication-overuse headache (МОН), после мониторирањето на нивната ренална состојба, направена е едномесечна пауза од секојдневна употреба на различни NSAIDs и повторно се евалуирани.

Од 96 пациенти од Клинички центар неврологија —Тетово, 12 пациенти беа третирани 10 години со капсули Naklofen duo 75 mg, 12 пациенти со таблети Paracetamol од 500 mg, третирани повеќе од 5 години при повремени главоболки (симтоматски). Пациенти кои имале главоболка помалку од 15 дена во месецот, од кои 12 пациенти третирани 5 години со Ibuprofen 600 mg, 12 пациенти со капсули Piroxicam 20 mg повеќе од 5 до 10 години, 12 пациенти со таблети Ketoprofen 100 mg до 10 години и 12 пациенти со Celecoxib од 200 mg. - третирани 12 месеци. И една посебна група на 24 пациенти со главоболка од прекумерна употреба на лекови-Medication-overuse headache (МОН) третирани повеќе од 15 дена во месецот со комбинирана терапија од NSAIDs+триптани+антидепресиви. Кај пациентите третирани со капсули Piroxicam од 20 mg после мониторирањето на нивната ренална состојба, направена е 40-дневна пауза од секојдневна употреба на NSAIDs и повторно се евалуирани.

За предвидените испитувања користена е венска крв. Кај сите испитаници анализите се мерени во тек на 14 месеци, а дополнително само кај одредени пациенти по еден месец до 40 дена пауза, направено е уште едно мерење. Презентираните резултати претставуваат средна вредност од три извршени мерења, под идентични услови. Како примерок за анализа користени се по 5 ml венска крв собрани без антикоагуланс во специјални епрувети, земена во легната положба на пациентот, за да се одбегнат можните варијации (9-12%) во вредностите на одделените параметри, кои се јавуваат доколку болните се во стоечка положба. Материјалот за анализа од пациентите, издвоен серум после центрифугирање на 3000 вртежи/мин. во текот на 10-15 минути и е употребен за одредување на концентрациите на испитуваните параметри (D.Uzeiri Havziu, 2014).

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

За одредување на креатинин, активноста на уринарните ензими (NAG, AAR, γ -GT) и специфични протеини (α 1M, β 2 и микроалбуминурија) во урина, користена е првата утринска урина. После потребната обработка (хемиски преглед, центрифугирање и седимент) чистиот супернатант е користен за понатамошна обработка. Сите анализи се изведени според правилата на добра лабораториска пракса (D.Uzeiri Havziu, 2014).

3.2 Реагенси

За одредување на сите лабораториски анализи, според стандардниот нефролошки протокол, како и специфичните ензими во урина и серум, ниско молекуларните протеини во урината, користени се следниве реагенси:

- α -KG- α -ketoglutarate (Flex reagent cartridge)- α - кетоглутарате- Siemens Healthcare Diagnostics Ltd, Frimley, Camberley, United Kingdom.
- NADH-Nicotinamide adenine dinucleotide –Никотинамин аденин динуклеотид - Flex reagent cartridge- Siemens Healthcare Diagnostics Ltd, Frimley, Camberley, United Kingdom.
- Urease-уреаза- Flex reagent cartridge- Siemens Healthcare Diagnostics Ltd, Frimley, Camberley, United Kingdom.
- 3,5- dinitrobenzoic acid-3,5 динитро бензоева киселина-(Human) REF 22132.
- (GLDH)-Glutamate dehydrogenase stabilizers - стабилизатор глутамат дехидрогеназа. Flex reagent cartridge- Siemens Healthcare Diagnostics Ltd, Frimley, Camberley, United Kingdom.
- Alkaline picrate -Алкален пикрат (Alkaline picrate, picric acid, 0,25 mol/L NaOH) Flex reagent cartridge- Siemens Healthcare Diagnostics Ltd, Frimley, Camberley.
- URCA Flex® reagent cartridge insert sheet, Siemens Healthcare Diagnostics United Kingdom, Cat No DF77.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

- Sodium Sensor Na⁺ ion selective, flow-through, glass capillary electrode; мембранска електрода за натриум.
- Potassium Sensor K⁺ ion selective, flow-through, liquid membrane electrode; мембранска електрода за Калиум (Roche Diagnostics GmbH, Roche Near Patient Testing D-68298 Mannheim, Germany; Flex Reagent Cartridges, bar coded, 15 to 360 tests/Flex).
- Chloride Sensor Cl⁻ ion selective, flow-through, liquid membrane electrode; мембранска електрода за хлориди; (Roche Diagnostics GmbH, Roche Near Patient Testing D-68298 Mannheim, Germany; Flex Reagent Cartridges, bar coded, 15 to 360 tests/Flex).
- Reference System open liquid junction, flow-through electrode; референтна електрода (Roche Diagnostics GmbH, Roche Near Patient Testing D-68298 Mannheim, Germany; Flex Reagent Cartridges, bar coded, 15 to 360 tests/Flex)..
- N-acetyl-B-D-glucosaminidase kit, (Boehringer Mannheim, Germany).
- L 4- nitrophenyl-acetyl-beta-D-glucosaminid (Boehringer).
- α-alanin-β-naphtylamid (Merck,Germany).
- p-dimethylaminobenzaldehyde (Merck, Germany).
- TRIS HCL пуфер (Merck,Germany; Flex reagent cartridge).
- γ-glutamyl-3 carboxy-4-nitroanilid (Merck,Germany; Flex reagent cartridge).
- Glycylglycine – (Merck,Germany; Flex reagent cartridge).
- Microalbuminuria-test Dako, Danmark.
- Microalbuminuria – Sulfanephtalein (Human) REF 22132.
- Alpha-1-Microglobulin- test Dako, Danmark.
- Beta-2-Microglobulin PET Kit – Dako, Danmark.
- N-latex Beta-2-Microglobulin reagens N B2M ;OQWU; BN II/BN ProSpec^R System (се состои од суспензија на полиестерни партикли обложени со моноклонални антитела на хуманиот N B2M) Siemens.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

- N B2M U STAB Urine Stabilizer.

3.3 Принцип на методи:

- Уреа во серум - уреата хидролизира под дејство на ензимот уреаза, настанатиот амонијак (NH_3) реагира преку каталитичко дејствување на GLDH (Flex reagent cartridge), α -KG (Flex reagent cartridge) и NADH (Flex reagent cartridge). Како резултат на реакцијата настанува глутаминска киселина и NAD. Падот на апсорбанцијата поради оксидацијата на редуцираниот NADH е правопрпорционален на ослободениот NH_3 од уреа. Се мери со користење на бранова должина од 340, 383nm.
- Креатинин во серум/урина се одредува со Jaffe-ова метода. При реакција на креатинин со алкален пикрат (Flex reagent cartridge) се формира комплексно соединение со црвена боја, која се следи со мерење на промена на апсорбанција низ одредено време на бранова должина од 510 nm (D.Uzeiri Havziu, 2014).
- Креатинин во урина, со тест уринарни ленти со визуелно прочитување во Combilyzer 13- се базира на реакцијата со 3,5 динитро бензоева киселина во алкална средина. Обоените полиња одговараат на следниве вредности: 0,9; 4,4; 8,8; 17,7; и 26,5 mmol/l (D.Uzeiri Havziu, 2014).
- Уреична киселина се заснова на методите на Vulger и Jons. Уреична киселина се оксидира до алантоин со уриказа (Flex reagent cartridge) до ослободување на водород пероксид (H_2O_2). Уреична киселина ја апсорбира светлината во 293nm, додека алантоинот не ја апсорбира светлината во 293 nm. Разликата на апсорбанција во 293 nm поради исчезнување на уреичната киселина е правопрпорционална на концентрацијата на уреична киселина во примерокот и се мери со употреба на бихроматска (293,700 nm) техника.
- GFR се пресметува со формулата Cockcroft Gaunt:

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

- За машки пол = $\{(140 - \text{возраст}) \times 88,4 \times \text{тежина}\} / (\text{серумски креатинин} \times 72)$.
- За женски пол = $\{(140 - \text{возраст}) \times 75,14 \times \text{тежината}\} / (\text{серумски креатинин} \times 72)$.
- Електролити во серум - Јон селективни електроди (ISE) - се одредува разликата на електрохемискиот потенцијал помеѓу стаклената или течна мембранска електрода (Roche Diagnostics; Flex reagent cartridge) и референтна електрода (Roche Diagnostics; Flex reagent cartridge) која е правопрпорционална на концентрацијата на електролитите во серумот (D.Uzeiri Havziu, 2014).
- NAG - N- acetyl- β -D-glucosaminidase – Активноста на овој ензим се одредува со колориметриска метода која е применета од страна на Maruhn и сор. и аплицирана во тестовите на фирмата Boehringer Mannheim, Germany. Ензимската реакција се одвива во пуфериран супстрат рН 4.15 со следниот состав: 10 mmol/L 4- nitrophenyl-acetyl-beta-D-glucosaminid (Boehringer) во 0.1M/L цитратен пуфер (0.2 ml). После додавањето на 0.2 ml претходно обработена урина растворот се инкубира во текот на 15 минути на 37°C. Реакцијата се прекинува со додавање на 0.2 ml 0.75 M/L AMP пуфер рН 10.25 (Merck, Germany). Количината на ослободениот p-nitrophenol се мери фотометриски на 405 nm на Beckman спектрофотометар спрема слепа проба која се изработува за секоја анализа или со посебна програма на биохемискиот анализатор Cobas Mira Plus (Roche Diagnostics) (D.Uzeiri Havziu, 2014).
- Одредувањето на активноста на ААР во урина се одвива користејќи пуфериран супстрат со рН 7.0 со следниот состав: alanin β naphtylamid во 25 mmol/L фосфатен пуфер (KH_2PO_4 / NaH_2PO_4) претходно загреан на 25⁰С. Реакцијата започнува со додавање на примерокот од урина. Инкубацијата трае 10 мин. на 25⁰С. Реакцијата се прекинува со додавање на 0.4 mol/L HCl

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

- и 0.27 mol/L p-dimethylaminobenzaldehyde во метанол. Интензитетот на настанатото жолто обојување се мери на 405nm (D.Uzeiri Havziu, 2014).
- γ -glutamyl transferase (γ -GT) во урината/серум се одредува со употреба на стандардизирана метода од страна на IFCC. Во пуфериран супстрат кој содржи TRIS HCL пуфер во кој е растворен γ -glutamyl-3 carboxy-4-nitroanilid (Flex reagent cartridge) и глицил глицин (Flex reagent cartridge). Реакцијата започнува со додавање на 0.2 ml примерок и се следи порастот на апсорбанцијата на 405 nm со помош на програма која е аплицирана на биохемискиот анализатор (Cobas Integra 400 Roche Diagnostics и Dimension EXL 200). Средните вредности на екстинционите разлики (deltae/min) се користени за пресметување на активноста на γ -GT (D.Uzeiri Havziu, 2014).
 - Тест уринарни ленти на микроалбумин со визуелно прочитување во Combilyzer 13– тестот се заснова на принципот "грешка на протеините" на индикаторот, што е предизвикано од присуството на албумини. Сулфанефталеин има голема чувствителност на албумин. Добиените обојувања кореспондираат со вредностите: 10, 30, 80 и 150 mg/l албумин во урина.
 - Микроалбуминурија – микроалбумин имунопартикли се врзуваат за нерастворениот албумин во примерокот на урината и се добива имуниот комплекс што резултира со промена на интензитет на обојување односно соодветната апсорпција која е правопрпорционална на концентрацијата на албумин во урината, се мери спектрофотометриски на бранова должина од 340 nm. Концентрацијата на албумин во урината се одредува со помош на стандардна крива изработена според апсорбанциите на стандардите со различни концентрации (S.G.S .Ukas, 2007 D.Uzeiri Havziu, 2014).
 - β 2M, α 1M, во урината – се определуваат со имунолошка односно антиген-антитело реакција помеѓу β 2M или α 1M во примерокот на урина и анти- β 2-антитела или анти- α 1-антитела, што резултира со аглутинација и се

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

детектира со промена на апсорбацијата, пропорционална на количеството на $\beta 2M$, односно $\alpha 1M$ во урината. Определувањето на концентрацијата на примерокот се врши преку интерполација на резултатите на претходно конструирана стандардна крива добиена со анализа на стандарди со позната концентрација користејќи го биохемискиот анализатор Cobas Mira Plus (Roche Diagnostics) и N B2M (Siemens) (Sedefgul Yuzbasioglu, 2012; D. Uzeiri Havziu, 2014).

3.4 Методи и инструменти

3.4.1 Методи

За анализа на предвидените параметри користени се биохемиски анализатори: Cobas integra 400 (Roche Diagnostics- Germany); Beckman spectrophotometers; Cobas Mira Plus (Roche Diagnostics- Germany); Roche/Hitachi (Roche Diagnostics-Mannheim, Germany); Dimensione Rxl (Siemens Healthcare Diagnostics Ltd, Frimley, Camberley, U.K., BN II/BN ProSpec^R System, Siemens; Combilyzer 13- Human, Dimension EXL 200.

Употребени се колориметриски, кинетички, јон селективни електроди, имунотурбидиметриски методи, според претходно утврдени протоколи и динамика (табела 5 и 6).

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Табела 5. Биохемиските анализи опфатени со стандардниот нефролошки протокол, се спроведени со следниве методи и апарати

Table 5. Biochemical analyzes covered by the standard nephrology protocol have been performed with the following methods and apparatus

Биохемиски параметри	Примерок	Метод	Апарат
Уреа	Серум	Ензимска метода	Dimension Rxl
Креатинин	Серум	Колориметриска метода (Jaffe)	Diimension Rxl
Креатинин	Урина	Колориметриска метода (Jaffe) Тест уринарни ленти	Dimension Rxl Combilyzer 13
Електролити	Серум	Јон селективни електроди (ISE)	Roche/Hitachi Dimension EXL 200
Мокрачна киселина	Серум	УРКА метода	Dimension EXL 200– Simens

Табела 6. Користени примероци, методи и апаратура применети за определување на дополнителни специфични биоиндикатори

Table 6. Used samples, methods and equipment used to determine additional specific bioindicators

Специфични-ензими/ нискомолекулрани протеини	Примерок	Метод	Апарат
NAG	Урина	Колориметриска метода	Cobas Mira Plus
ААР	Урина	Спектрофотометриска Колориметриска метода	Beckman spectrophotometers
γ -GT	Урина Серум	Кинетичка метода	Cobas Integra 400 Dimension EXL200
α 1М	Урина	Имунотурбодиметриска метода	Cobas Mira Plus
β 2М	Урина	Имунотурбодиметриска метода	Cobas Mira Plus и N B2M
Microalbuminuria	Урина	Имунотурбодиметриска метода Нефелометар	Cobas Mira Plus и Combina 13

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

3.5 Статистичка обработка на податоците

Статистичката обработка на податоците од 36 пациенти од Универзитетска клиника за неврологија – Скопје е направена во Microsoft Excel, преку пресметување на средната вредност (M) и стандардното отстапување (стандардна девијација, SD). Разликите помеѓу варијантите од пациенти кои користеа различни групи на NSAIDs се пресметани со анализа на варијанса (ANOVA) и Студентовиот Т-тест. Како критериум за статистички значајна разлика е земен параметрот p при што, $p < 0.01^{**}$ претставува статистички високо значајна разлика на вредностите со интервал на сигурност од 99% а $p < 0.05^{*}$ статистички значајна разлика на вредностите со интервал на сигурност од 95%. За статистичка обработка на останатите од 96 пациенти од Клинички центар неврологија – Тетово, во текот на истражувањето беше направена база во статистичкиот програм SPSS for Windows 23,0.

За тестирање на нормалноста во дистрибуцијата на податоците беа користени Shapiro-Wilks тестовите, како и мерките skewness и kurtosis. Нумеричките, односно квантитативни белези со симетрична дистрибуција беа прикажани со просек и стандардна девијација, а оние со асиметрична дистрибуција со медијана и интерквартилен ранк .

Квалитативните, односно атрибутивни белези беа прикажани со дистрибуција на фреквенции. За споредување на анализираните групи беа користени, во зависност од дистрибуцијата на податоците непараметарски и параметарски тестови за независни примероци (Mann – Whitney U test, Chi-square test, Fisher exact test, Student t-test). Податоците од интерес прикажани се табеларно и графички. За статистички сигнификантни беа земени вредностите на $p < 0.05$.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

4. Резултати и дискусија

При следење на пациенти со цефалеа-мигрена кои имале помалку од 15 дена главоболки во месецот од кои 10 биле третирани со Diclofenac со доза до 150 mg на ден и 10 пациенти со комбинирана терапија со Diclofenac+Caffetin 2x1 на ден (една таблета содржи: парацетамол 250 mg; пропифеназон 210 mg; кофеин 50 mg и кодеин фосфат 10 mg), после 12 месечна терапија истите се споредени со контролна група на здрави испитаници според протоколот. Добиените параметри се претставени во табела 7.

Табела 7. Концентрација на биохемиски параметри по нефролошки протокол: уреа, креатинин (серум/урина), GFR и електролити кај испитуваните групи пациенти после 12 месеци терапија со капсули Diclofenac (2x75 mg) и комбинирана терапија со Diclofenac+Caffetin кај пациенти со главоболка со прекумерна употреба на лекови -Medication-overuse headache (МОН), споредени со контролната група на здрави испитаници

Table 7. Concentration of biochemical parameters according to nephrological protocol: urea, creatinine (serum/urine), GFR and electrolytes in tested groups of patients after 12 months of therapy with Diclofenac (2x75 mg) and combined therapy with Diclofenac + Caffetin in patients with Medication-overuse headache (МОН) compared with the control group of healthy individuals

Биохемиски параметри по нефролошки протокол	Diclofenac n=10 M±SD	P вредности	n=10 M±SD Diclofenac+Caffetin	P вредности	Контролна група n=80 M±SD	Референтни вредности	Diclofenac+Caffetin
Urea (серум) mmol/L M±SD после 12 месеци	5.8±1.2	P=0.722	5.60±1.2	P=0.908	5.65±1.3	2,0 – 8,3	P=0.714
Creatinin (серум) μ mol/L M±SD после 12 месеци	82.0±15.0	P=0.852	87.0±12.1	P=0.388	82.9±14.3	45 – 115	P=0.423
Creatinin (урина) mmol/du M±SD после 12 месеци	6.9±3.9	P=0.669	7.7±2.0	P=0.883	7.5± 4.2	Мажи 5,3-22,1 Жени 5,3-13,3	P=0.577
GFR ml/min M±SD после 12 месеци	92.5±23.2	P<0.05	94.0±19.5	P=0.055	110.3±25.6	125 ±15	P=0.877

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Natrium mmol/l <i>M±SD</i> <i>после 12 месеци</i>	132.17±1.7	P=0.688	136.48±2.76	P<0.01	132±1.2	132 – 145	P<0.01
Калиум <i>M±SD</i> <i>после 12 месеци</i>	3.93±0.45	P=0.281	3.85±0.62	P=0.563	3.75±0.5	3.93±0.45	P=0.745
Клориди <i>M±SD</i> <i>после 12 месеци</i>	100.29±3.078	P=0.412	101.19±2.98	P=0.825	101.0±2.5	96 – 108	P=0.515

p<0.01** претставува статистички високо значајна разлика на вредностите со интервал на сигурност од 99%

p<0.05* статистички значајна разлика на вредностите со интервал на сигурност од 95%.

p<0.01** high statistical difference of values with confidence interval of 99%

p<0.05* statistical difference of the values with confidence interval of 95%

Од добиените резултати во табела 7. при следење на пациенти со МОН после 12 месеци терапија со капсули Diclofenac (2x75 mg) и комбинирана терапија со Diclofenac+Caffetin, 2x1 на ден (една таблета содржи: парацетамол 250 mg; пропифеназон 210 mg; кофеин 50 mg и кодеин фосфат 10 mg), споредени со контролната група на здрави испитаници можеме да констатираме дека не се забележуваат промени во вредностите на биохемиските параметри според стандардниот нефролошки протокол, освен кај параметарот натриум во серум каде се пронајдени сигнификантно различни вредности за P<0.01, и интервал на сигурност CI од 99%. Исто така, беше забележана голема статистичка разлика кога се споредуваа вредностите на натриум кај двете групи пациенти, но вредностите се во склоп на референтните вредности. Тие, според Liangos и сор. (Liangos et al., 2007), се наречени традиционални биохемиски параметри, а воедно се смета дека тие се неспецифични и нечувствителни за рано откривање на гломеруларни и тубуларни оштетувања, за детектирање и адекватната диференцијација помеѓу различните степени на АКІ, како и за прекин на терапијата при примена на нефротоксични агенси. Резултатите воедно претставуваат потврда дека не се детектирани промени во реналната функција на гломеруларно и тубуларно ниво. Земајќи го предвид фактот дека серумскиот креатинин и некои од биохемиските параметри

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

според стандардниот нефролошки протокол се менуваат кога веќе 50% од бубрежната функција е намалена, и ефектите на NSAID врз гломеруларната и тубуларната функција имаат големо клиничко-патолошко значење, па затоа треба да бидат следени со посензитивни методи и биомаркери за рано идентификување на промените во реналната состојба кај пациентите, тестирани после 12 месечен период со специфични уринарни ензими (NAG, γ -GT, AAP) и нискомолекуларни протеини (α 1M и микроалбуминурија). Истите подетално се претставени во табела 8.

Табела 8. Разлики меѓу утврдените вредности за специфичните уринарни ензими NAG, AAP, γ -GT, α 1M и микроалбуминурија кај пациенти третирани со капсула Diclofenac. (2X75mg) и со комбинирана терапија со Diclofenac+Caffetin кај пациенти со МОН споредени со контролната група на здрави испитаници

Table 8. Differences between measured values of the specific urinary enzymes NAG, AAP, γ -GT, α 1M and microalbuminuria in patients treated with Diclofenac (2x75 mg) and with a combined therapy of Diclofenac + Caffetin in patients with MOH compared with the control group of healthy individuals

Специфичен биомаркер	Diclofenac n=10 M \pm SD	P вредности	Diclofenac+ Caffetin n=10 M \pm SD	P вредности	Контролна група M \pm SD	Референтни вредности	NSAID и Diclofenac +Caffetin
NAG U/mmol Creatinine M \pm SD после 12 месеци	1.61 \pm 0.25	P<0.01	1.53 \pm 0.43	P<0.01	1.098 \pm 0.21	0.27-1.18	P=0.617
AAP U/mmol Creatinine M \pm SD после 12 месеци	1.45 \pm 0.50	P<0.001	1.3 \pm 0.58	P<0.01	0.71 \pm 0.14	0.25- 0.75	P=0.543
γ - GT U/mmol Creatinine M \pm SD после 12 месеци	1.99 \pm 0.34	P<0.01	1.81 \pm 0.31	P<0.01	1.38 \pm 0.21	0.84-1.80	P=0.232
Mikroalbuminuria mg/L M \pm SD после 12 месеци	12 \pm 4.77	P=0.629	14.5 \pm 2.52	P<0.01	11.43 \pm 3.33	2-20	P=0.160
α 1M mg/L M \pm SD после 12 месеци	11 \pm 2.9	P<0.05	12 \pm 1.5	P<0.01	9.7 \pm 1.4	До 12 mg/L	P=0.346

p<0.01** претставува статистички високо значајна разлика на вредностите со интервал на сигурност од 99%

p<0.05* статистички значајна разлика на вредностите со интервал на сигурност од 95%

p<0.01** high statistical difference of values with confidence interval of 99%

p<0.05* statistical difference of the values with confidence interval of 95%

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

При следење на вредностите од табела 8. за специфичните уринарни ензими на NAG, AAR и γ – GT (маркери за рано идентификување на проксимално тубуларното оштетување) пронајдена е екстремно статистичка разлика за интервал на сигурност од CI 99% за $p < 0.01^{**}$, кај пациентите со МОН кои биле третирани со капсули Diclofenac (2X75mg) и комбинација на Diclofenac+Caffetin; 2x1, (една таблета содржи: парацетамол 250 mg; пропифеназон 210 mg; кофеин 50 mg и кодеин фосфат 10 mg), споредени со контролната група на здрави пациенти. Од измерените вредности на микроалбминурија (маркер за рана идентификација на гломеруларно оштетување) не е утврдена статистичка разлика на групата пациенти кои биле третирани само со Diclofenac, за разлика од пациенти кои беа подложени на комбинирана терапија на Diclofenac+Caffetin е забележена голема статистичка значајна разлика на нивото на веројатност за $p < 0,01$, додека кај вредностите на $\alpha 1M$ (ран маркер за тубуларна дисфункција) се благо статистички значајни, со сигурност CI од 95% или $p < 0,05$, кај група на пациенти со МОН третирани само со Diclofenac, додека кај пациенти кои беа подложени на комбинирана терапија на Diclofenac+Caffetin е забележена голема статистичка значајна разлика на нивото на веројатност за $p < 0,01$, споредени со контролната група на испитаници. Од биохемиско клиничка гледна точка, ова укажува дека комбинираната терапија со Diclofenac+Caffetin значајно влијае во промените на епителните клетки на проксималните тубули, што е директно поврзано со зголемената уринарна активност на лизозомалниот ензим (NAG) и ензимите што потекнуваат од четкастиот епител на проксималните тубули (AAR, γ -GT), како и врз зголемување на уринарната екскреција на нискомолекуларните протеини $\alpha 1M$ (ран маркер за тубуларна дисфункција). Предност на $\alpha 1M$ над другите биомаркери е стабилност во рамките на рН вредностите на рутинските примероци. Зголемената уринарна екскреција на $\alpha 1M$ потврдува идентификувани промени во реапсорпцијата и катаболизмот во проксималните тубули. Врз основа на следење на микроалбминурија (како маркер за рано идентификување на реналното

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

оштетување на гломеруларното ниво) се детектирани промени на гломеруларно ниво, што можат да се јават како компликација на самата болест под дејство на комбинираната терапија. Добиените резултати за $\alpha 1M$ корелираат со добиените резултати на Bellei и соработниците кои докажале значителна експресија на $\alpha 1M$ во урината при злоупотреба на NSAIDs (Bellei et al., 2012).

За да потврдиме дали докажаните промени на реналната функција (на гломеруларно и тубуларно ниво) се реверзибилни или не, сите третирани пациенти со прекумерна употреба на лекови МОН и нивните добиени резултати за секој испитуван параметар од 12-тиот месец за сите пациенти се споредени после едномесечна пауза без терапија со различни групи на NSAIDs каде повторно е мониторирана нивната ренална состојба со истите испитувани маркери, која е претставена во табела 9.

Табела 9. Специфичните уринарни ензими NAG, AAP, γ -GT, $\alpha 1M$ и микроалбуминурија, третирани со различни групи со NSAIDs, Diclofenac и комбинирана терапија со Diclofenac+Caffetin, како и добиените вредности на истите параметри по едномесечна пауза без терапија.

Table 9. Specific urinary enzymes NAG, AAP, γ -GT, $\alpha 1M$ and microalbuminuria, treated with different groups of NSAIDs, Diclofenac and combined therapy Diclofenac+ Caffetin and the values of the same parametes after one month break without therapy.

Специфични Биомаркери	Diclofenac n=10 M \pm SD	P вредности	Diclofenac+Caffetin n=10 M \pm SD	P вредности
NAG U/mmol Creatinine M \pm SD 12 месеци NSAID M \pm SD после 1 месец пауза без терапија	1.61 \pm 0.25 0.85 \pm 0.24	p<0.01	1.53 \pm 0.43 1.22 \pm 0.33	P=0.087
AAP U/mmol Creatinine M \pm SD 12 месеци NSAID M \pm SD после 1 месец пауза без терапија	1.45 \pm 0.50 1.01 \pm 0.28	P<0.05	1.3 \pm 0.58 1.2 \pm 0.45	P=0.671

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

γ-GT U/mmol Creatinine <i>M\pmSD 12 месеци NSAID</i> <i>M\pmSD после 1 месец пауза</i> <i>без терапија</i>	1.99 \pm 0.34 1.35 \pm 0.37	P<0.01	1.81 \pm 0.31 1.75 \pm 0.32	P=0.670
Mikroalbuminuria mg/L <i>M\pmSD 12 месеци NSAID</i> <i>M\pmSD после 1 месец пауза</i> <i>без терапија</i>	12. \pm 4.77 14.50 \pm 3.50	P=0.198	14.5 \pm 2.52 18.25 \pm 2.10	P<0.01
α 1 M mg/L <i>M\pmSD 12 месеци NSAID</i> <i>M\pmSD после 1 месец пауза</i> <i>без терапија</i>	11 \pm 2.9 8.6 \pm 1.0	P<0.05	12.0 \pm 1.5 10.2 \pm 2.4	P=0.056

p<0.01** статистички високо значајна разлика на вредностите со интервал на сигурност од 99%

p<0.05* статистички значајна разлика на вредностите со интервал на сигурност од 95%

p<0.01** high statistical difference of values with confidence interval of 99%

p<0.05* statistical difference of the values with confidence interval of 95%

Во табела 9 после едномесечна пауза без терапија со различни групи на NSAIDs се забележува дека постои намалување на вредностите претежно на сите специфични биомаркери, но значајно статистичко намалување на вредностите за ниво на веројатност од p<0.01 е пронајдено кај микроалбуминурија кај група на пациенти кои биле третирани со комбинирана терапија Diclofenac+Caffeitin. Додека кај пациентите кои биле во терапија со Diclofenac кај сите параметри се забележува намалување на вредностите, особено кај NAG, γ -GT и α 1M за ниво на веројатност p<0.01. Клиничкото значење на овие податоци укажува дека кај пациентите при долготрајна употреба на различни групи на NSAIDs и комбинирана терапија со кафеин присутно е реверзибилно ренално оштетување на гломеруларно и тубуларно ниво, но состојбата се нормализира после еден месец без терапија. Промените кај пациентите третирани со комбинирана терапија Diclofenac+Caffeitin не се комплетно реверзибилни за разлика на група на пациенти кои биле третирани само со NSAID (Diclofenac), веројатно се како поледица од нефротоксичните агенси на Caffeitin која е комбинација од 4 компоненти: парацетамол, пропифеназон, кофеин и кодеин. Овие податоци кореспондираат со тврдењата на

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

другите автори, дека нефротоксичноста од NSAID е комплетно реверзибилна за 24 часа по прекилот на терапијата со NSAID, но тие се комплетно реверзибилни после прекинувањето на терапијата, што укажува дека настанатите реверзибилни промени биле од нефротоксичните агенси. Овие податоци кореспондираат со тврдењата на другите автори, дека нефротоксичноста од NSAID е комплетно реверзибилна за 24 часа по прекилот на терапијата со NSAID (Blackshear, et al., 1985; Adams et al., 1986; Pedersen, et al., 1995; Kopert et al., 2006). Kopert и соработниците (Kopert et al., 2006), слично на добиените резултати, спроведувале мониторирање на реналната функција на постоперативни болни на постара возраст при терапија на неселективни NSAIDs и селективни NSAIDs и тоа со следење на следниве параметри: GFR, креатинин клиренс, електролити во урина, α 1M, микроалбуминурија. Тие потврдиле транзиторно зголемување на нивото на одредени параметри, односно намалување на GFR и креатинин клиренс во првите часови на примање на терапијата, а потоа состојбата се нормализира и при примена на терапија.

Од добиените резултати се потврдува дека постои реверзибилно зголемување на вредностите на одредени параметри, (NAG, AAR, γ -GT, α 1M, и микроалбуминурија) кај сите пациенти кои се третирани 12 месеци со групи на неселективни COX инхибитори NSAID-Diclofenac, состојбата се нормализира по еден месец пауза без терапија. Тоа значи дека гломеруларните и тубуларните функции краткотрајно се компромитирани кај сите пациенти, но сепак разликите помеѓу третираните групи се мали и клинички не се значајни. Затоа е тешко да се одреди која група од NSAIDs е понефротоксична во однос на друга, што кореспондира со тврдењата и на други автори (Pathan et al., 2003) кои тешко доаѓале до докази за зголемен ризик за нефротоксичност на NSAIDs. Но, следејќи го нивото на специфичните биомаркери, можеме да ги користиме како рани сигнали за идентификација на нефротоксичноста и да препорачаме мониторинг на

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

реналните функции при хроничното третирање со различни препарати на NSAIDs кај пациентите со хронична главоболка.

При следење на пациенти со cefalea- migraine кои имале главоболки помалку од 15 дена во месецот од кои 8 биле третирани со Blokmax (Ibuprofen) со тотална доза до 600 mg на ден, 5 пациенти со Nimesulide (efridol) или Meloxicam 100 mg и 3 пациенти со caps Piroxicam 20 mg или Ketoprofen 100 mg/периодично третирани со Paracetamol 500 mg, после 12-месечна терапија се споредени со контролна група на здрави испитаници според протоколот, што ги вклучува параметрите што се претставени во табела 10.

Табела 10. Концентрација на биохемиски параметри по нефролошки протокол: уреа, креатинин во (серум/урина), и електролитен статус во серум кај испитуваните групи на пациенти третирани 12 месеци со терапија со неселективни COX инхибитори (Piroxicam или Ketoprofen и Ibuprofen) и релативно селективни COX2 инхибитори (Meloxicam, Nimesulid)

Table 10. Concentration of biochemical parameters according to nephrological protocol: urea, creatinine in (serum/urine), and electrolyte status in serum within the tested groups of patients treated with 12 months of therapy with non-selective COX inhibitors (Piroxicam or Ketoprofen and Ibuprofen) and relatively selective COX2 inhibitors (Meloxicam and Nimelsulid).

Биохемиски параметри според нефролошки протокол/лекови	M±SD	P values	Контролна група M±SD n=80	Референтни вредности
Urea (serum) mmol/L После 12 месеци терапија со: Ibuprofen N=8 Nimesulid/Meloxicam N=5 Ketoprofen /Piroxicam N=3	3,48±0,94 4,46±1,01 3,67±0,66	p<0.01 p<0.01 p<0.05	5.65±1.3	2,7– 7,8
Creatinin (serum) μ mol/L После 12 месеци терапија со: Ibuprofen N=8 Nimesulid/Meloxicam N=5 Ketoprofen /Piroxicam N=3	78±17,67 67,16±17.31 66±7,35	NS p<0.05 p<0.05	82.9±14.3	45 – 109

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Creatinin (urina) mmol/D <i>После 12 месеци терапија со:</i> <i>Ibuprofen N=8</i> <i>Numesulid/Meloxicam N=5</i> <i>Ketoprofen /Piroxicam N=3</i>	12,98±10.3 9.34±0.97 9,73±0.19	p<0.01 NS NS	7.5± 4.2	7-17
Natrium mmol/l <i>После 12 месеци терапија со:</i> <i>Ibuprofen N=8</i> <i>Numesulid/Meloxicam N=5</i> <i>Ketoprofen /Piroxicam N=3</i>	140,14±0,90 140±0,71 140,33±1,25	NS NS NS	140±1.2	137 – 145
Kalium mmol/l <i>После 12 месеци терапија со:</i> <i>Ibuprofen N=8</i> <i>Numesulid/Meloxicam N=5</i> <i>Ketoprofen /Piroxicam N=3</i>	4,33±0,43 4,4±0,26 4,1±0,14	p<0.01 p<0.01 NS	3.75±0.5	3,8 – 5,5

p<0.01** статистички високо значајна разлика на вредностите со интервал на сигурност од 99%

p<0.05* статистички значајна разлика на вредностите со интервал на сигурност од 95%.

p<0.01** high statistical difference of values with confidence interval of 99%

p<0.05* statistical difference of the values with confidence interval of 95%.

Во табела 10 при следење на вредностите на биохемиските параметри по нефролошки протокол: уреа во серум, калиум во серум кај испитуваните групи на пациенти третирани со неселективни COX инхибитори Ibuprofen и релативно селективно COX2 инхибитори Numesulid/Meloxicam се забележани статистички значајани разлики за интервал на сигурност од CI 99% за p<0.01**, додека кај креатинин во (серум) кај пациентите третирани со (Meloxicam/Nimesulid) и Ketoprofen/ Piroxicam се забележани статистички значајани разлики за интервал на сигурност од CI 95% за p<0.05*.

За разлика од вредностите на натриум во серум кај испитуваните групи на пациенти не се забележани статистичка значајани разлика воедно и при следење на креатинин во урина кај пациентите третирани со релативно селективни COX2 инхибитори (Meloxicam/Nimesulid) и Ketoprofen/ Piroxicam, освен кај група групи на пациенти третирани со неселективни COX инхибитори Ibuprofen се забележани статистички значајани разлики за интервал на сигурност од CI 99% за p<0.01**. Сите горенаведени вредности не отстапуваат од интервалот на нормални

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

референтни вредности, што е важно од клиничко биохемиски аспект, бидејќи укажува дека при примена на инхибитори на циклоксигеназата (NSAIDs) не се идентификувани патолошки промени во вредностите на деградациски продукти особено не се забележани промени при тубуларната реапсорпција на електролити. Резултатите кореспондираат со податоците на Hegazy et al., (2011) при што кај двете групи пациенти (третирали со неселективен COX инхибитор и релативно селективени COX2 инхибитор), се утврдени несигнификантни промени на вредностите за електролитите во серумот (Hegazy et al., 2011).

Ефектите на NSAID врз гломеруларната и тубуларната функција имаат големо клиничко-патолошко значење, па затоа треба да бидат следени со посензитивни методи и биомаркери, кои се прикажани во табела 9.

Табела 11. Разлики меѓу утврдените вредности за микроалбуминурија и B2M кај пациентите после 12-месечен третман со неселективни инхибитори на COX и релативни селективни COX2 инхибитори во однос на контролната група на испитаници

Table 11. Differences in the values for microalbuminuria and B2M in patients after 12 months of treatment with non-selective inhibitors of COX and relatively selective COX2 inhibitors in relation to the control group of respondents

Специфични биомаркери/лекови	M±SD	P вредности	Контролна група M±SD n=80	Референтни Вредности
Mikroalbuminuria mg/L <i>После 12 месеци терапија</i> <i>Co Ibuprofen</i> <i>Co Nimesulid /Meloicam</i> <i>Co Ketoprofen/ Piroxicam</i>	26,39±10.82 13.48±8.11 24±0.82	p<0.01 NS p<0.01	11.43±3.33	2-20
B2 M mg/L <i>После 12 месеци терапија</i> <i>Co Ibuprofen</i> <i>Co Nimesulid /Meloicam</i> <i>Co Ketoprofen/ Piroxicam</i>	2,23±0,76 2.26±0.23 2.7±0.08	NS NS NS	2±1.4	>2,7

p<0.01** статистички високо значајна разлика на вредностите со интервал на сигурност од 99%

p<0.05* статистички значајна разлика на вредностите со интервал на сигурност од 95%.

p <0.01 ** represents a very high statistical difference at values with a 99% confidence interval

p <0.05 * statistically significant difference in values with a safety interval of 95 %.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Од резултатите претставени во табела 11 се забележува дека после 12-месечен третман со неселективни инхибитори на COX и релативни селективни COX2 во однос на контролната група се забележува статистички високо значајна разлика за $p < 0.01^{**}$, на вредностите со интервал на сигурност од 99% кај специфичниот биомаркер микроалбминурија кај пациентите кои користеле неселективни инхибитори на COX Ibuprofen и Ketoprofen/Piroxicam. Кај пациентите кои беа третирани со релативни селективни COX2 инхибитори Nimesulid/Meloxicam во однос на контролната група на испитаници не беа пронајдени статистички значајни разлики. Дополнително статистички значајни разлики за $p < 0,05$ се забележани помеѓу групите со Nimesulid и со Ibuprofen. Додека кај специфичниот биомаркер $\beta 2M$ не се пронајдени статистички значајни разлики во однос на контролната група на испитаници. Тоа е важно од клиничко-биохемиски аспект, бидејќи индицира на нефротоксичност кај група на пациенти третирани со неселективни инхибитори на COX Ibuprofen и Ketoprofen или Piroxicam во однос на пациенти третирани со релативни селективни COX2 инхибитори Nimesulid и Meloxicam. Кај пациентите, врз основа на следење на микроалбминурија (како маркер за рано идентификување на реналното оштетување на гломеруларното ниво), се идентификувани рани промени на гломеруларно ниво уште во 12-тиот месец од терапијата. Овој факт претставува клучен податок, бидејќи уште еднаш се потврдува големата сензитивност на микролабуминурија за идентификување на малите промени на GFR предизвикани од нефротоксични агенси. Нашите резултати корелираат со резултатите на другите автори каде се потврдува дека релативните селективни инхибитори на COX2 - Meloxicam се поренопротективни во споредба со инхибиторите на COX1 кои резултираа со висок степен на нефротоксичност (Swan et al., 2006; Schneider et al., 2006; Winkelmayr et al., 2008). Исто така и според Griffin. и соp. (2000), е пријавена

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

најголема инциденција на АКІ со употребата на Indomethacin со Ibuprofen и Piroxicam.

При споредба на вредностите од контролната група во споредба со вредностите на сите третирани пациенти со различни групи на NSAIDs (Naklofen, Piroxicam, Ketoprofen, Paracetamol, Ibuprofen, Celecoxib и пациенти со МОН третирани со NSAID во комбинција со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви) во однос на просечни и средни вредности на анализираните параметри без разлика на времетраењето на терапијата и механизмот на дејство врз основа на инхибиција на COX, претставени се во табела 12 и сликите 4-6.

Табела 12. Вредностите на Urea (серум) кај пациенти со различни групи на #NSAIDs и пациенти со комбинирана терапија* во однос на контролна група на испитаници споредени врз основа на просечни и средни вредности

Table 12. Values of Urea (serum) in patients treated with different groups of #NSAIDs and patients with combined therapy * compared with the control group of examinees, compared based on the median and mean values.

Група	Дескриптивна статистика (Urea (серум) mmol/L)			p-level
	mean ± SD	min-max	median (IQR)	
Контролна група во споредба со:	4.58 ± 0.9	2.5 – 6.6	4.45(4.1–5.1)	
Naklofen	5.40 ± 1.6	2.9 – 8.4		^a p=0.012 sig
Piroxicam	4.52 ± 1.1	3.1 – 6.5		^a p=0.84 ns
Ketoprofen	5.70 ± 1.5	3.5 – 8		^a p=0.0005 sig
Paracetamol	4.28 ± 1.1	2.5 – 6.3		^a p=0.31 ns
Комбинирана терапија*	5.14 ± 1.6	2.8 – 7.5		^a p=0.049 sig
Ibuprofen	4.33 ± 0.3		4.15(4.12–4.7)	^b p=0.44 ns
Celecoxib	6.26 ± 0.6		6.4(6.3–6.6)	^b p=0.000001 sig

^a(t – test) ^b(Mann-Whitney test)

#Naklofen, Piroxicam, Ketoprofen, Paracetamol, Ibuprofen, Celecoxib

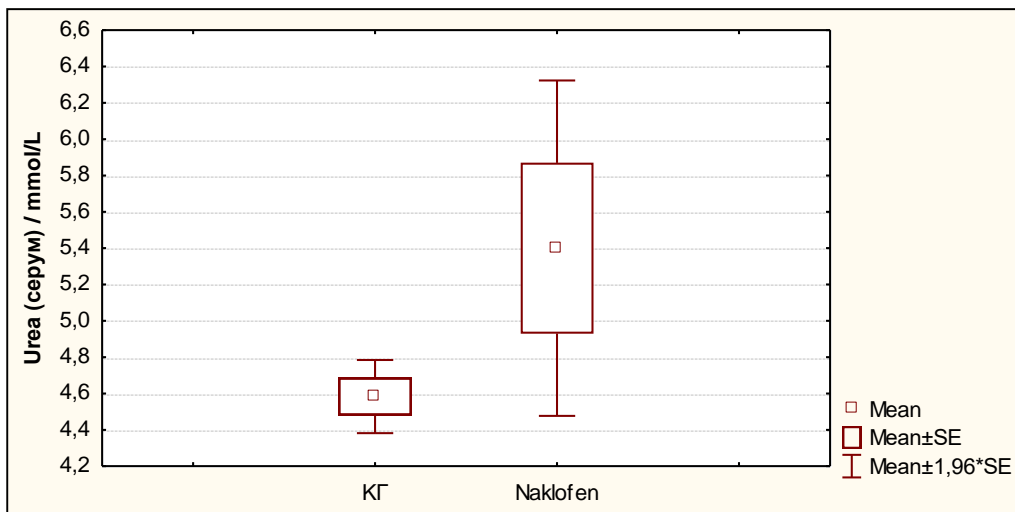
*NSAIDs во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви)

*NSAIDs in combination with other drugs (analgesics, triptans and antidepressants)

Резултатите презентирани во табела 10 покажуваат дека серумските концентрации на уреа беа сигнификантно пониски кај здравите испитаници споредено со пациентите кои примале Naklofen (4.58±0.9 vs 5.40±1.6; p=0.012), Ketoprofen

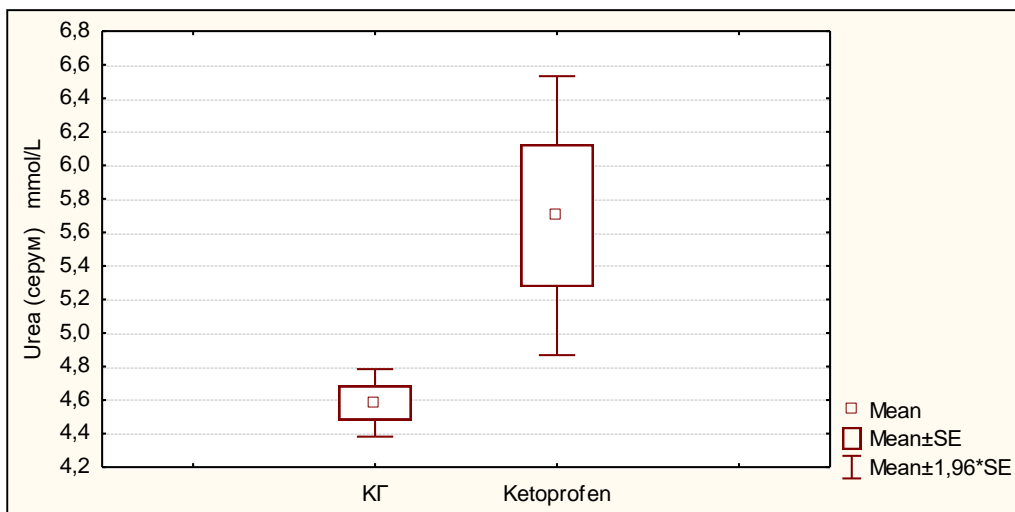
МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

(4.58 ± 0.9 vs 5.70 ± 1.5 ; $p=0.0005$), комбинирана терапија * (4.58 ± 0.9 vs 5.14 ± 1.6 ; $p=0.049$) и Celecoxib (4.45 vs 6.4 ; $p=0.000001$).



Слика 4. Вредностите на уреа серум кај пациенти третирани со Naklofen 75 mg при главоболки во однос на контролна група на испитаници

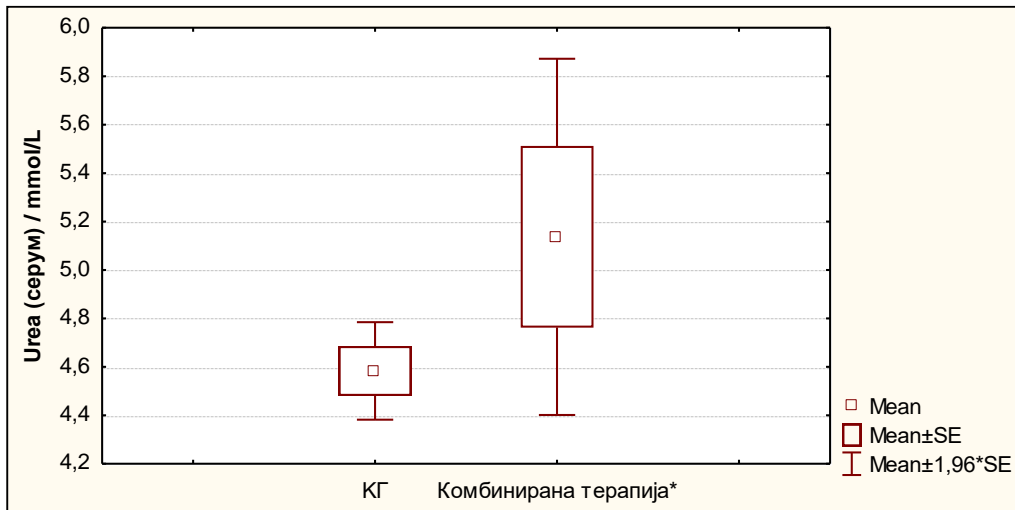
Picture 4. Values of urea serum in patients treated with Naclofen 75 mg for headaches compared with the control group of examinees



Слика 5. Вредностите на уреа серум кај пациенти третирани со Ketoprofen 100 mg при симптоматски главоболки во однос на контролна група на испитаници

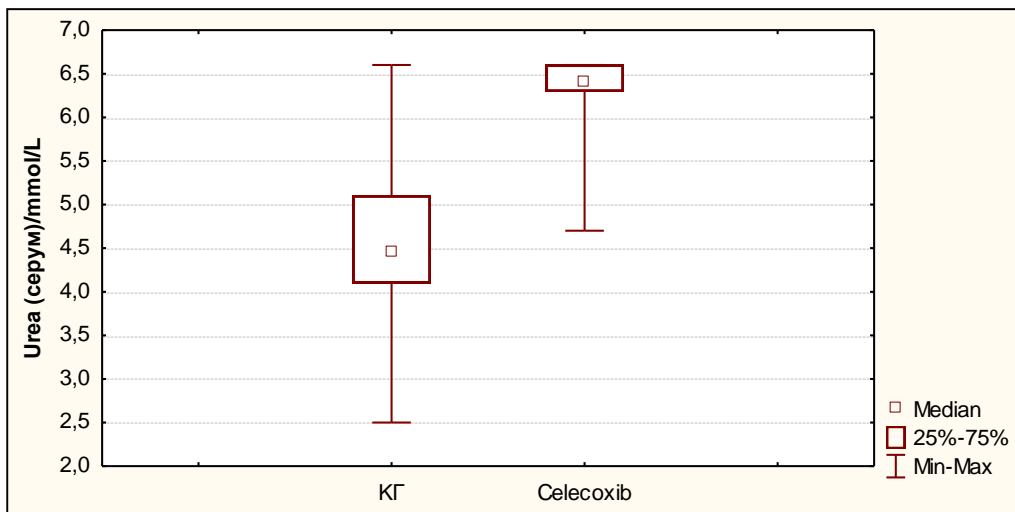
Picture 5. Values of urea serum in patients treated with Ketoprofen 100 mg during symptomatic headaches compared with the control group of examinees

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ



Слика 6. Вредностите на уреа серум кај пациенти со МОН третирани со комбинирана терапија* во однос на контролна група на испитаници

Picture 6. Values of urea serum in patients with MOH treated with combined therapy* in comparison with the control group of examinees



Слика 7. Вредностите на уреа серум кај пациенти третирани со Celecoxib од 100 mg при главоболки во однос на контролна група на испитаници

Picture 7. Values of urea serum in patients treated with Celecoxib 100 mg for headaches in comparison with the control group of examines

Од податоците прикажани во табела 12 и сликите 4-7 претставуваат големо клиничко значење и сугерираат дека при долготрајната употреба на Naklofen,

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Ketoprofen и Celecoxib, како и комбинација на NSAIDs со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви) во терапија на мигренозни главоболки резултира со значајно зголемување на уреа во серум освен кај пациентите третирани со Piroxicam и Ibuprofen. Добиените резултати кореспондираат со резултатите од Whelton et al., (2000) при што Naproxen, Diclofenac, Piroxicam и Ibuprofen се покажале како средни (помеѓу Aspirin и Indomethacin) во нивниот релативен капацитет за појава на акутните бубрежни нарушувања (Whelton et al., 2000). Но, од другата страна пак Mahrukh S. et al., (2017) со најновите истражувања пакажаа дека нивото на уреа во крвта се разликува обратно од брзината на гломерна филтрација, при што може да биде лажно зголемена кај субјекти со диета со протеини, глукокортикоидна терапија, ткивни нарушувања, гастроинтестинално крварење, тотално парентерална исхрана или при хронично заболување на црниот дроб поради намалено производство на уреа.

Табела 13. Вредностите на Creatinin (серум) кај пациенти со различни групи на #NSAIDs и пациенти со комбинирана терапија* во однос на контролна група на испитаници споредени врз основа на просечни и средни вредности

Table 13. Values of Creatinin (serum) in patients with different groups of #NSAIDs and patients with combined therapy* compared with the control group of examinees and compared based on mean and median values

Група	Дескриптивна статистика (Creatinin (серум) mmol/L)			p-level
	mean ± SD	min-max	median (IQR)	
Контролна група во споредба со:	66.21 ± 11.7	46 – 86	65.5(56–80)	
Naklofen	66.50 ± 10.7	48 – 83		^a p=0.94 ns
Piroxicam	68.33 ± 10.9	53 – 83		^a p=0.56 ns
Ketoprofen	62.42 ± 12.8	47 – 83		^a p=0.302 ns
Paracetamol	64.08 ± 6.4		61.5(59–69)	^b p=0.73 ns
Комбинирана терапија*	62.74 ± 9.2	55 – 89		^a p=0.23 ns
Ibuprofen	71.0 ± 11.6		68(61.5–83)	^b p=0.12 ns
Celecoxib	75.83 ± 12.6		82(74.5–82.5)	^b p=0.02 sig

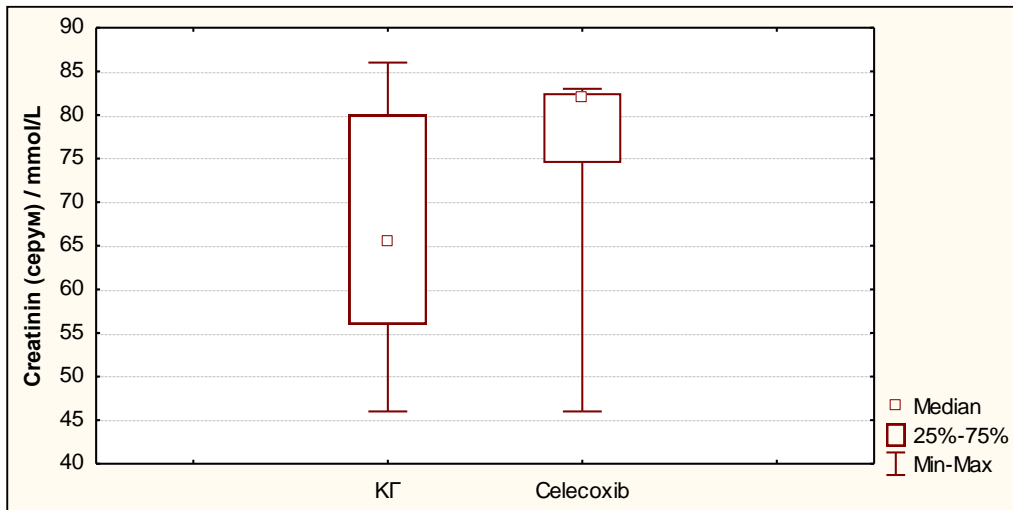
^a(t – test) ^b(Mann-Whitney test)

#Naklofen, Piroxicam, Ketoprofen, Paracetamol, Ibuprofen, Celecoxib

* NSAIDs во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви)

* NSAIDs in combination with other drugs (analgesics, triptans and antidepressants)

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ



Слика 8. Вредностите на креатинин серум кај пациенти третирани со Celecoxib од 100 mg при главоболки во однос на контролна група на испитаници

Picture 8. Values of Creatinin serum in patients treated with Celecoxib 100 mg for headaches compared with the control group of examinees

Од вредностите прикажани во табела 13 и слика 8 при споредбата на креатинин во серум меѓу испитаниците од контролната група и испитаниците од експерименталните групи (кои примале нестероидни антиинфламаторни лекови како монотерапија или во комбинација со други аналгетици), покажа сигнификантна разлика само во однос на испитуваната група ставена на терапија со Celecoxib (65.5 vs 82; $p=0.02$). Кај испитаниците кои примале Celecoxib беа регистрирани значајно повисоки серумски концентрации на креатинин во однос на здравите испитаници. Клинички, овој податок укажува на фактот дека сите групи на NSAIDs не влијаат врз зголемување на вредностите на креатинин во серум кај пациентите со мигренозни болки со исклучок кај пациентите третирани Celecoxib, бидејќи пациентите биле третирани само 12 месеци со Celecoxib за разлика од другите групи на *NSAIDs кои се третирани во подолг временски период, за да се потврди валидноста на покачените вредности на креатинин во серум, за докажување на ефектите на NSAID врз гломеруларната и тубуларната функција

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

кои имаат големо клиничко-патолошко значење, па затоа се следени со посензитивни методи и биомаркери.

Табела 14. Вредностите на Acid ureic во (серум) кај пациенти со различни групи на #NSAIDs и пациенти со комбинирана терапија* во однос на контролна група на испитаници споредени врз основа на просечни и средни вредности

Table 14. Values of Acid ureic (serum) in patients with different groups of #NSAIDs and patients treated with combined therapy* in comparison with the control group of examinees compared based on mean and median values

Група	Дескриптивна статистика (Acid ureic (серум) mmol/L)		p-level
	mean ± SD	median (IQR)	
Контролна група во споредба со:	243.24 ± 56.9	234(222–267)	
Naklofen	280.5 ± 43.9	279(234–330)	p=0.016 sig
Piroxicam	262.0 ± 34.1	267(233–279.5)	p=0.12 ns
Ketoprofen	247.58 ± 41.2	234(228.5–246)	p=0.51 ns
Paracetamol	235.33 ± 29.4	234(232–251.5)	p=0.68 ns
Комбинирана терапија*	206.32 ± 60.1	193(164–229)	p=0.001 sig
Ibuprofen	265.5 ± 76.4	281.5(198–331)	p=0.28 ns
Celecoxib	329.58 ± 94.6	355.5(234–399)	p=0.0013 sig

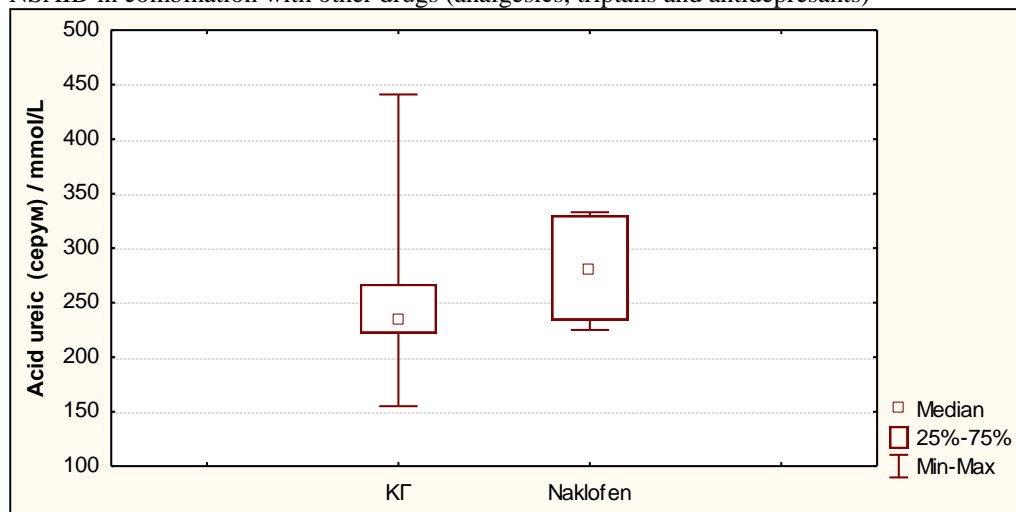
p (Mann-Whitney test)

^a(t – test) ^b(Mann-Whitney test)

*Naklofen, Piroxicam, Ketoprofen, Paracetamol, Ibuprofen, Celecoxib

NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви)

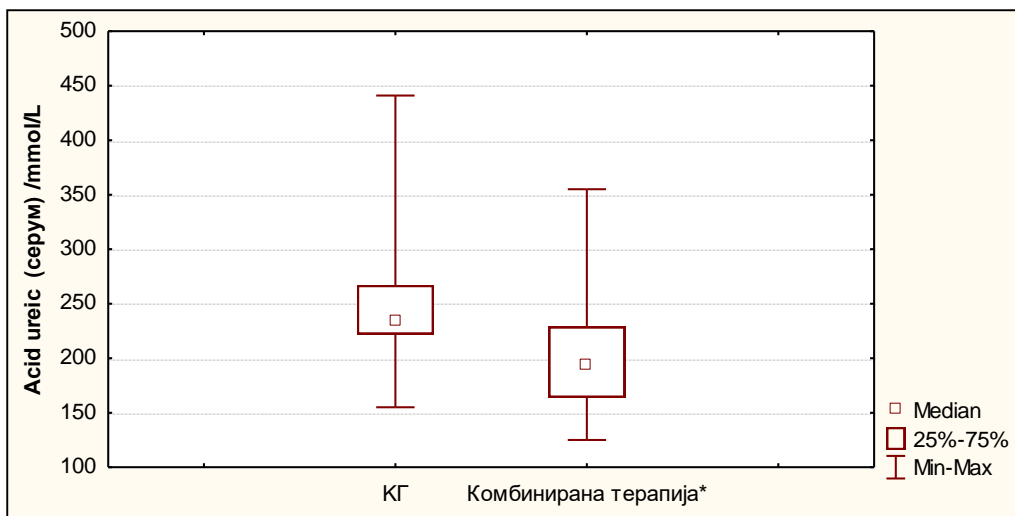
NSAID in combination with other drugs (analgesics, triptans and antidepressants)



Слика 9. Вредностите на Acid ureic кај пациенти третирани со Naklofen 75 mg при главоболки во однос на контролна група на испитаници

Picture 9. Values of Acid ureic in patients treated with Naklofen 75 mg for headaches in comparison with the control group of examinees

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

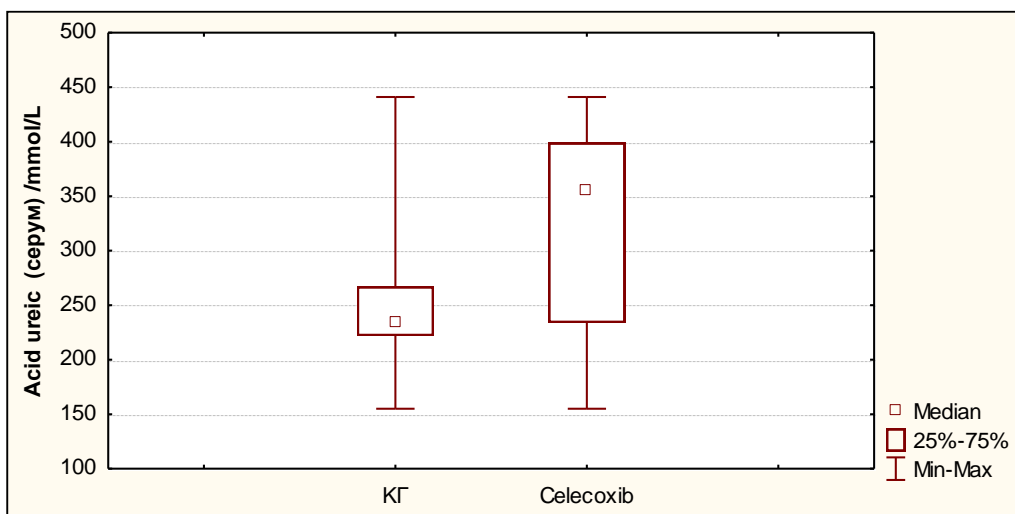


* NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви)

*NSAIDs in combination with other drugs (analgesics, triptants and antidepressants)

Слика 10. Вредностите на Acid ureic кај пациенти со МОН третирани со комбинирана терапија* во однос на контролна група на испитаници

Picture 10. Values of Acid ureic in patients with MOH treated with combined therapy *compared with the control group of examinees



Слика 11. Вредностите на Acid ureic кај пациенти третирани со Celecoxib од 100 mg при главоболки во однос на контролна група на испитаници

Picture 11. Values of Acid ureic in patients treated with Celecoxib 100 mg for headaches compared with the control group of examinees

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Согласно резултатите прикажани во табела 14 и во сликите 9-11 при следење во серумот на здравите испитаници беа измерени сигнификантно пониски вредности на мокрачна киселина споредено со групата испитаници кои се на хронична терапија со Naklofen ($p=0.016$) и на хронична терапија со Celecoxib ($p=0.0013$), а сигнификантно повисоки во однос на групата испитаници ставени на хронична терапија со NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви) ($p=0.001$). Медијалната вредност на мокрачна киселина во серум изнесуваше 234 во контролната група, 279 во групата со Naklofen, 355 во групата со Celecoxib, и 193 во групата со NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви). Резултатите имаат клиничко значење што ни укажува дека Naklofen, Celecoxib и со NSAID во комбинација со други лекови без разлика во колку временски период се употребувани дејствуваат во клеточни промени или како одбранбениот механизам против оксидативното оштетување создадено од радикали, предизвикувајќи зголемување на концентрацијата на мокрачна киселина (донор на електрони) со цел да се намалат слободните радикали при што овој ефект (според Bajracharya S et al. 2018) може да ја влоши бубрежното оштетување предизвикано од мокрачна киселина. Според (Bajracharya S et al., 2018) заклучено е дека во зависност од дозата на администрирана Diclofenac реналното оштетување не може да се процени со стереолошки метод или со серумски оксидативни стресни параметри и покрај мали варијации во нивото забележано со 50 mg / kg Diclofenac. Потребно е посериозно оштетување на органите со цел да се процени оштетувањето со горенаведените биохемиски параметри, односно да се следаат со посензитивни биомаркери.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Табела 15. Вредностите на Creatinin (урина) кај пациенти со различни групи на #NSAIDs и пациенти со комбинирана терапија* во однос на контролна група на испитаници споредени врз основа на просечни и средни вредности

Table 15. Values of Creatinin (urine) in patients treated with different groups of #NSAIDs and patients with combined therapy* compared with the control group and compred based on mean and median values

Група	Дескриптивна статистика (Creatinin (урина) mmol/L)		p-level
	mean \pm SD	median (IQR)	
Контролна група во споредба со:	10.71 \pm 5.6	8.8(4.4–17.7)	
Naklofen	8.93 \pm 6.1	8.8(4.4–13.25)	p=0.39 ns
Piroxicam	12.25 \pm 6.2	13.25(8.8–17.7)	p=0.305 ns
Ketoprofen	9.74 \pm 6.0	8.8(6.6–15.5)	p=0.83 ns
Paracetamol	6.47 \pm 5.9	4.4(2.65–8.8)	p=0.014 sig
Комбинирана терапија*	13.03 \pm 5.8	17.7(8.8–17.7)	p=0.16 ns
Ibuprofen	11.03 \pm 5.2	8.8(8.8–17.7)	p=0.75 ns
Celecoxib	8.17 \pm 6.1	5.4(4.4–13.25)	p=0.11 ns

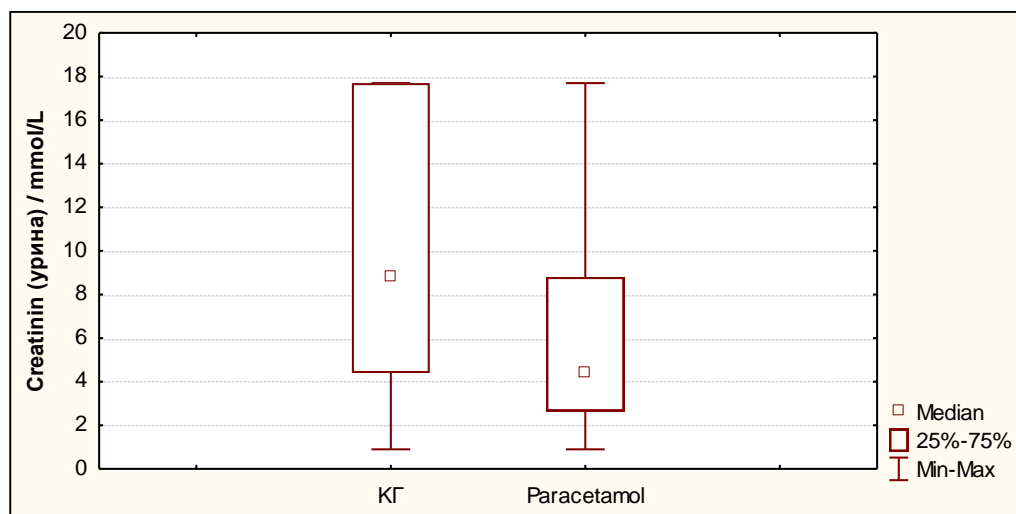
p (Mann-Whitney test)

^a(t – test) ^b(Mann-Whitney test)

#NSAIDs Naklofen, Piroxicam, Ketoprofen, Paracetamol, Ibuprofen, Celecoxib

* NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви)

* NSAID in combination with other drugs (analgesics, triptans and antidepressants)



Слика 12. Вредностите на Creatinin (урина) кај пациенти третирани со paracetamol 500 mg при главоболки во однос на контролна група на испитаници

Picture 12. Values of Creatinin (urine) in patients treated with Paracetamol 500 mg for headaches compared with the control group of examinees

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Од резултатите претставени во табела 15 и слика 12 се забележува дека кај пациентите со хронична главоболка и мигренозни болки, во групата третирани долготрајно со Paracetamol беа измерени сигнификантно пониски вредности на креатинин во урина споредено со групата здрави испитаници ($p=0.014$). Медијалната вредност на креатинин во урина во групата третирани со Paracetamol и контролната група беа 4.4 и 8.8, консеквентно. Добиените резултати немаат клиничко значење. Овој факт укажува дека NSAIDs, како инхибитори на циклоксигеназата и комбинираната терапија* не влијаат врз зголемување на вредностите на деградациските продукти (креатининот во урина). Тоа значи дека не се детектирани промени на реналната функција, што корелира со резултатите на Prasad и соработниците, дека креатинин во серум и во урина се менува кога веќе 50% од бубрежната функција е оштетена (Prasad et al., 2005).

Табела 16. Вредностите на Natrium (серум) кај пациенти со различни групи на #NSAIDs и пациенти со комбинирана терапија* во однос на контролна група на испитаници споредени врз основа на просечни и средни вредности

Table 16. Values of Sodium (serum) in patients treated with different groups of #NSAIDs and patients treated with combined therapy * compared with the control group of examinees based on mean and median values

Група	Дескриптивна статистика (Natrium (серум) mmol/L)			p-level
	mean \pm SD	min-max	median (IQR)	
Контролна група во споредба со:	139.02 \pm 1.98	135 – 144	139.5(138–140)	
Naklofen	138.92 \pm 2.1	136 – 142		^a p=0.86 ns
Piroxicam	139.5 \pm 1.8	136 – 142		^a p=0.44 ns
Ketoprofen	139.17 \pm 1.7		139.5(137.5–140.5)	^b p=0.88 ns
Paracetamol	139.75 \pm 0.9	138 – 141		^a p=0.22 ns
Комбинираната терапија*	138.16 \pm 2.8	135 – 143		^a p=0.12 ns
Ibuprofen	138.67 \pm 1.8		138(138–140.5)	^b p=0.63 ns
Celecoxib	137.42 \pm 1.6		137(137–137.5)	^b p=0.007 sig

p (Mann-Whitney test)

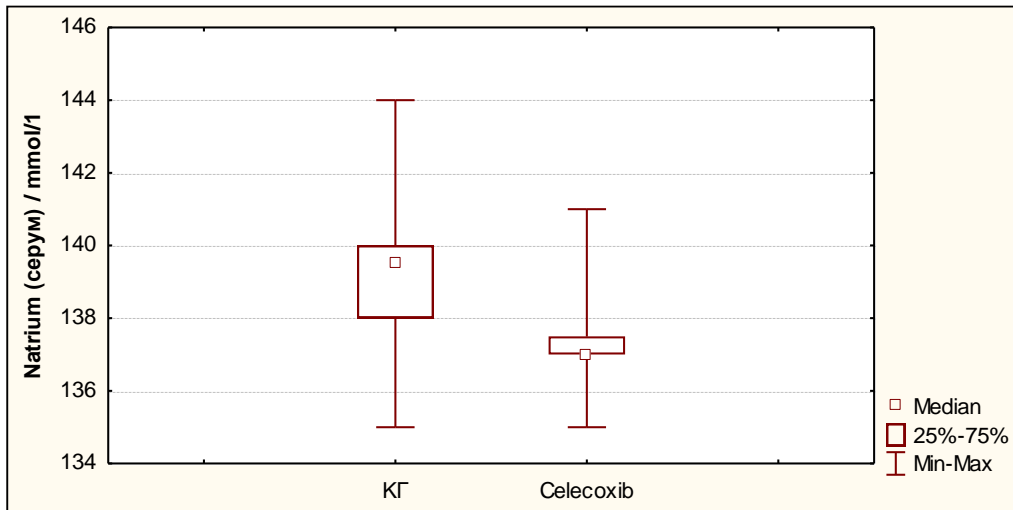
^a(t – test) ^b(Mann-Whitney test)

#NSAIDs Naklofen, Piroxicam, Ketoprofen, Paracetamol, Ibuprofen, Celecoxib

* NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви)

* NSAID in combination with other drugs (analgesics, triptants and antidepressants)

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ



Слика 13. Вредностите на Natrium (во серум) кај пациенти третирани со Celecoxib 100 mg при главоболки во однос на контролна група на испитаници

Picture 13. Values of Sodium (serum) in patients treated with Celecoxib 100 mg for headaches compared with the control group of examinees

Резултатите од истражувањето во табела 16 и слика 13 покажаа дека само со хронична терапија со специфичните селективни инхибитори на COX-2 - Celecoxib кај пациентите со главоболки и мигрена доведува до значајно намалување на серумските концентрации на натриум. За вредност на $p=0.007$ се потврди статистичка сигнификантна разлика меѓу контролната група и групата третирана со и Celecoxib, во однос на вредностите на натриум во серум – median 137 vs 139.5. Добиените резултати имаат исклучителна клиничка важност, бидејќи ни укажуваат дека кај пациентите третирани со Celecoxib 100 mg, се идентификувани промени во тубуларната реапсорпција на електролити односно на хипонатриемија. Добиените резултати кореспондираат со резултатите од Vajracharya S et al., (2018) каде според нив специфичните инхибитори на COX-2 не успеваат да нудат предности во однос на бубрежната токсичност во однос на традиционалните NSAIDs. COX-2 е критичен ензим за екскреција на натриум и ослободување на ренин, нејзината инхибиција придонесува ретенција на натриум, хиперкалемија и интоксикација на вода.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Табела 17. Вредностите на Kalium (серум) кај пациенти со различни групи на #NSAIDs и пациенти со комбинирана терапија* во однос на контролна група на испитаници споредени врз основа на просечни и средни вредности

Table 17. Values of Potassium (serum) in patients treated with different groups of #NSAIDs and patients treated with combined therapy* compared with the control group of examinees based on mean and median values

Група	Дескриптивна статистика (Kalium (серум) mmol/L)			p-level
	mean \pm SD	min-max	median (IQR)	
Контролна група во споредба	4.27 \pm 0.3	3.5 – 5.1	4.25(4.1–4.5)	
со:				
Naklofen	4.42 \pm 0.3	3.8 – 4.8		^a p=0.15 ns
Piroxicam	4.33 \pm 0.3	3.8 – 4,8		^a p=0.57 ns
Ketoprofen	4.52 \pm 0.5	3.6 – 5.1		^a p=0.031 sig
Paracetamol	4.29 \pm 0.3		4.3(4.3–4.5)	^b p=0.58 ns
Комбинирана терапија*	4.3 \pm 0.3	3.6 – 4.7		^a p=0.76 ns
Ibuprofen	4.39 \pm 0.3		4.2(4.2–4.65)	^b p=0.41 ns
Celecoxib	4.23 \pm 0.3		4.2(4.2–4.35)	^b p=0.55 ns

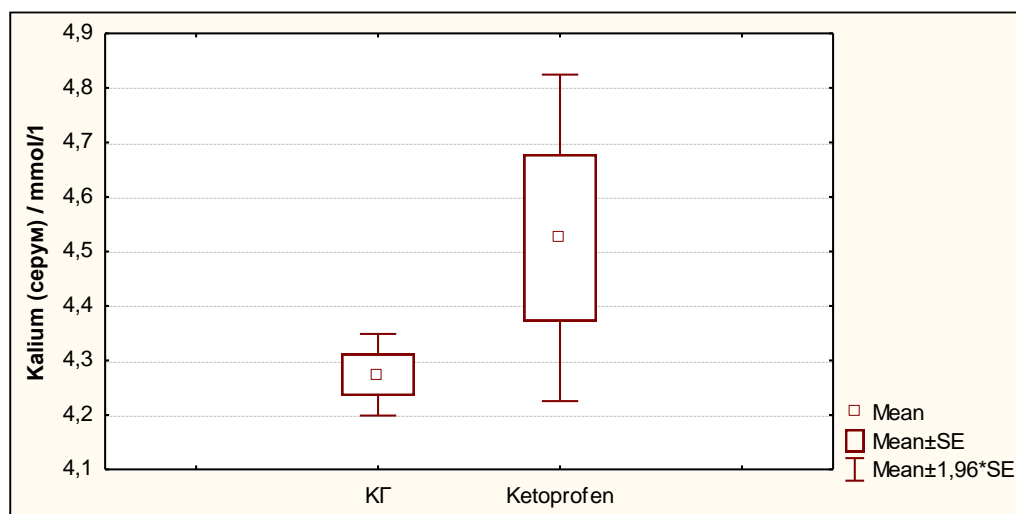
p (Mann-Whitney test)

^a(t – test) ^b(Mann-Whitney test)

*Naklofen, Piroxicam, Ketoprofen, Paracetamol, Ibuprofen, Celecoxib

NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви)

NSAID in combination with other drugs (analgesics, triptants and antidepressants)



Слика 14. Вредностите на Kalium (во серум) кај пациенти третирани со Celecoxib 100 mg при главоболки во однос на контролна група на испитаници

Picture 14. Values of Potassium (serum) in patients treated with Celecoxib 100 mg for headaches compared with the control group of examinees

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Од резултатите претставени во табела 17 и слика 14 се забележува дека кај групата на пациенти третирани со Ketoprofen, просечните вредности на калиум во серум изнесуваа 4.52 ± 0.5 и беа повисоки од просечните серумски вредности на калиум во контролната група, кои изнесуваа 4.27 ± 0.3 . Разликата во просечните вредности од 0.25 меѓу овие две групи статистички се потврди како сигнификантна, за вредност од $p=0.031$ и упатува на заклучок дека хронична терапија на мигренозните болки со Ketoprofen како традиционален NSAIDs значајно ги афектира серумските концентрации на калиум, односно ги зголемува. Земајќи ги предвид резултатите од табела 13 и 14 можеме да констатираме дека добиените резултати се во согласност со податоците според Sejoong Kim M.D, каде според нив NSAIDs може да предизвикаат хипонатремија со редуирање на бубрежниот слободен воден клиренс и хиперкалемијата може да се појави до одреден степен. Несаканите бубрежни ефекти на NSAID обично се поврзани со состојби зависни од простагландин, како што се состојби кои имаат тенденција да ја нарушат бубрежната перфузија (Sejoong Kim M.D, 2007).

Табела 18. Вредностите на Kalium (серум) кај пациенти со различни групи на #NSAIDs и пациенти со комбинирана терапија* во однос на контролна група на испитаници споредени врз основа на просечни и средни вредности

Table 18. Values of Potassium (serum) in patients with different groups of #NSAIDs and patients with Combined therapy* compared with the control group of examinees based on means and median values

Група	Дескриптивна статистика (Hloridi (серум) mmol/L)			p-level
	mean \pm SD	min-max	median (IQR)	
Контролна група споредена со:	100.03 \pm 4.5	96 – 137	100(98–101)	
Naklofen	97.75 \pm 1.7	96 – 101		^a p=0.09 ns
Piroxicam	99.75 \pm 2.2	96 – 102		^a p=0.84 ns
Ketoprofen	99.08 \pm 0.99	98 – 101		^a p=0.48 ns
Paracetamol	100.58 \pm 2.2		102(99–102)	^b p=0.057 ns
Комбинирана терапија*	99.11 \pm 2.4	96 – 103		^a p=0.39 ns
Ibuprofen	98.58 \pm 1.8		97.5(97–100.5)	^b p=0.067 ns
Celecoxib	99.42 \pm 1.3		99(99–100)	^b p=0.71 ns

p (Mann-Whitney test)

^a(t – test) ^b(Mann-Whitney test)

*Naklofen, Piroxicam, Ketoprofen, Paracetamol, Ibuprofen, Celecoxib

NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви)

NSAID in combination with other drugs (analgesics, triptans and antidepressants)

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Од резултатите претставени во табела 18 се забележува дека при тестираните разлики меѓу контролната група и сите експериментални групи беа статистички несигнификантни во однос на вредностите на хлориди во серум ($p > 0.05$). Кај пациентите со главоболки и мигренозни напади, третирани долготрајно со нестероидни антиинфламаторни лекови како монотерапија, или во комбинација со други аналгетици, не беа регистрирани значајни промени во серумските концентрации на хлориди. Овој факт укажува дека NSAID, како инхибитори на циклоксигеназата и комбинираната терапија* не влијаат врз зголемување на вредностите на хлориди во серум, односно не се идентификувани промени во тубуларната реапсорпција на хлориди.

Ефектите на NSAIDs врз гломеруларната и тубуларната функција имаат големо клиничко-патолошко значење, па затоа треба да бидат следени со посензитивни методи и биомаркери, кои се претставени во табелите 19-21 и сликите 15-17.

Табела 19. Вредностите на Microalbuminuria кај пациенти со различни групи на #NSAIDs и пациенти со комбинирана терапија* во однос на контролна група на испитаници споредени врз основа на просечни и средни вредности

Табела 19. Values of Microalbuminuria in patients with different groups of #NSAIDs and patients with Combined therapy* in comparison with the control group examinees based on median and mean values

Група	Дескриптивна статистика (Microalbuminuria)		p-level
	mean \pm SD	median (IQR)	
Контролна група во споредба со:	10.25 \pm 2.2	10 (10 – 10)	
Naklofen	13.33 \pm 7.8	10 (10 – 10)	p=0.39 ns
Piroxicam	20.0 \pm 10.4	20 (10 – 30)	p=0.0067 sig
Ketoprofen	33.33 \pm 23.5	30 (20 – 30)	p=0.00039 sig
Paracetamol	11.67 \pm 5.8	10(10–10)	p=0.69 ns
Комбинирана терапија*	47.37 \pm 42.1	30(30–80)	p=0.0000 sig
Ibuprofen	16.67 \pm 9.8	10(10–30)	p=0.07 ns
Celecoxib	13.33 \pm 7.8	10(10–10)	p=0.39 ns

p (Mann-Whitney test)

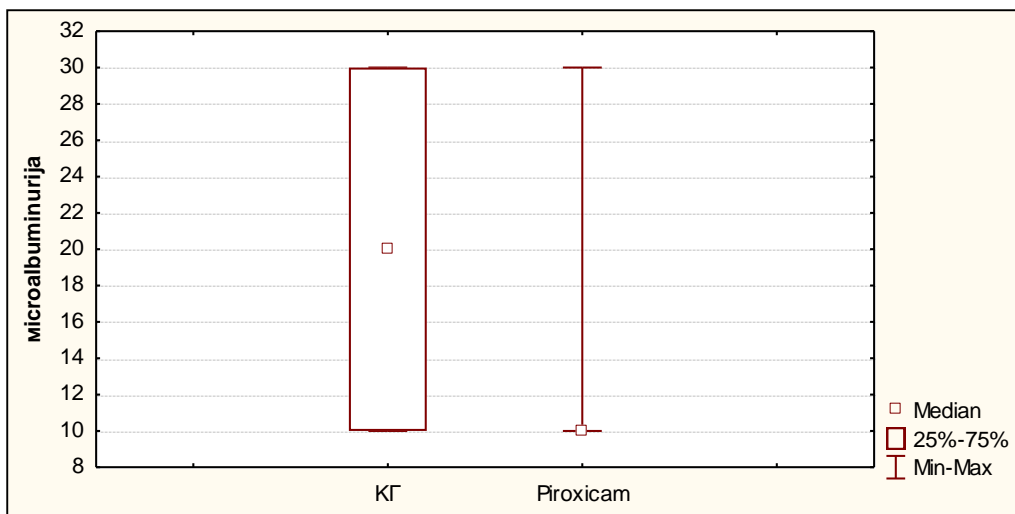
^a(t – test) ^b(Mann-Whitney test)

*Naklofen, Piroxicam, Ketoprofen, Paracetamol, Ibuprofen, Celecoxib

#NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви)

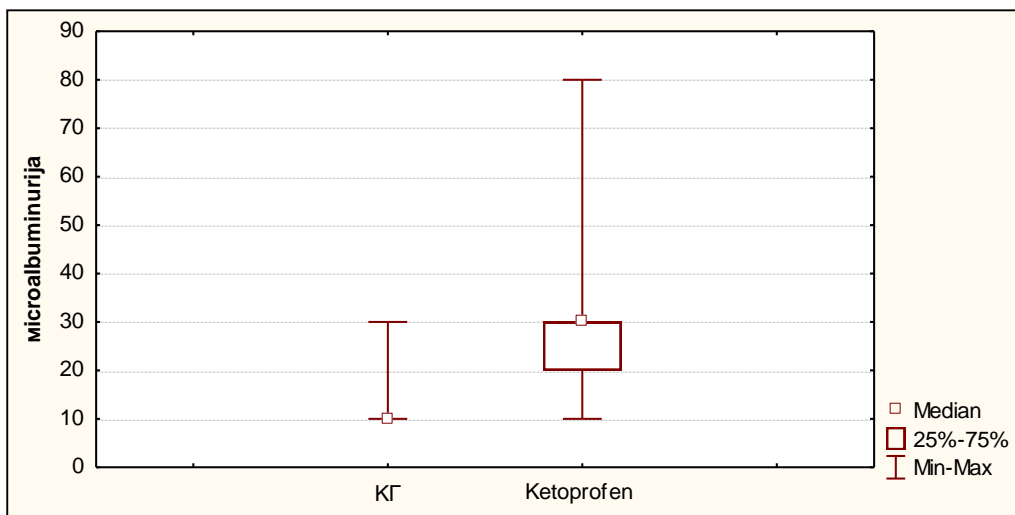
#NSAID in combination with other drugs (analgesics, triptans and antidepressants)

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ



Слика 15. Вредностите на Microalbuminuria кај пациенти третирани со Piroxicam 20 mg при главоболки во однос на контролна група на испитаници

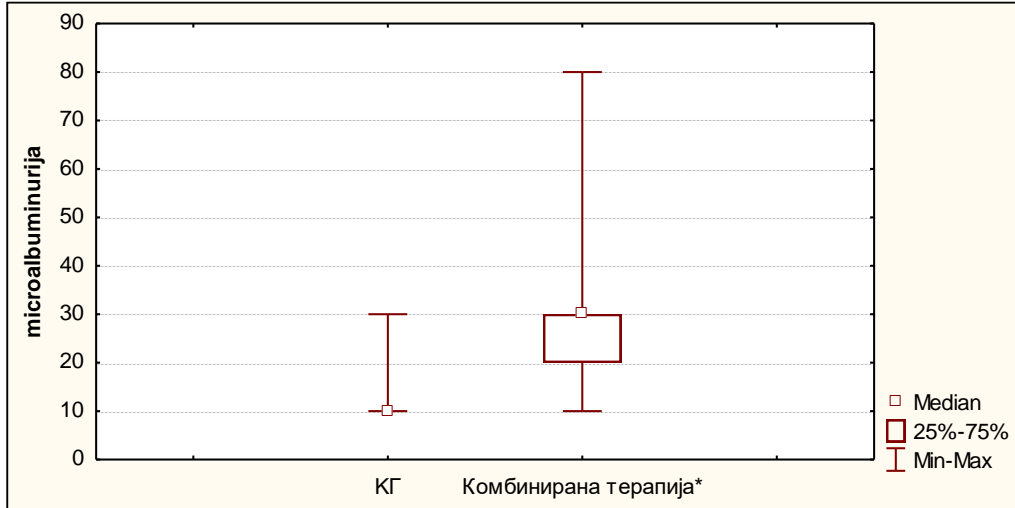
Picture 15. Values of Microalbuminuria in patients treated with Piroxicam 20 mg for headaches compared with the control group of examinees



Слика 16. Вредностите на Microalbuminuria кај пациенти третирани со Ketoprofen 100 mg при главоболки во однос на контролна група на испитаници

Picture 16. Values of Microalbuminuria in patients treated with Ketoprofen 100 mg for headaches compared with the control group of examinees

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ



Слика 17. Вредностите на Microalbuminuria кај пациенти третирани со комбинирана терапија* при главоболки во однос на контролна група на испитаници

Picture 17. Values of Microalbuminuria in patients treated with Combined therapy* for headaches compared with the control group of examinees

Согласно резултатите прикажани во табела 19 и во сликите 15-17 при следење на Microalbuminuria, покажаа сигнификантно различни вредности на излучување на албумини во урина меѓу здравите испитаници, и пациентите кои примале Piroxicam ($p=0.0067$), Ketoprofen ($p=0.00039$) и комбинирана терапија од NSAIDs, ($p<0.0001$). Микроалбуминуријата презентираше сигнификантно пониски вредности кај здравите испитаници споредено со пациентите ставени на хронична терапија со Piroxicam, Ketoprofen, и NSAIDs во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви) – median 10, 20, 30, и 30, консеквентно. Врз основа на следење на микроалбуминуријата (како маркер за рано идентификување на реналното оштетување на гломеруларното ниво), се идентификувани рани промени на гломеруларно ниво. Овој факт претставува клучен податок, бидејќи уште еднаш се потврдува големата сензитивност на микроалбуминурија за идентифицирање на малите промени на GFR предизвикани од нефротоксични агенси. Слични резултати докажале и бројни клинички

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

испитувања, при релативно ниски дози на Ketoprofen, Indomethacin и Diclofenac, при што се забележал намален ренален клиренс и предизвикувајќи различно ниво на токсичност (Thyss et al., 1986; Stewart et al., 1991; Cassano et al., 1989; Singh et al., 1986). Но за разлика од добиените резултати Jacobsen LM и соработниците (2013), при следење на пациенти со мигрена споредени со контролна група без главоболки, не откриле докази за зголемено излучување на албумин во урина.

Табела 20. Вредностите на β 2М кај пациенти со различни групи на #NSAIDs и пациенти со комбинирана терапија* во однос на контролна група на испитаници споредени врз основа на просечни и средни вредности

Table 20. Values of β 2M in patients with different groups of #NSAIDs and patients with Combined therapy* compared with the control group of examinees based on mean and median values

Група	Дескриптивна статистика (β - 2 М)		p-level
	mean \pm SD	median (IQR)	
Контролна група во споредба со:	0.19 \pm 0.01	0.2 (0.186–0.2)	
Naklofen	0.21 \pm 0.02	0.206(0.205–0.209)	p=0.000003 sig
Piroxicam	0.21 \pm 0.016	0.206(0.206–0.209)	p=0.000000 sig
Ketoprofen	0.21 \pm 0.004	0.206(0.206–0.213)	p=0.000000 sig
Paracetamol	0.2 \pm 0.009	0.206(0.193–0.206)	p=0.0034 sig
Комбинирана терапија*	0.23 \pm 0.07	0.206(0.186–0.206)	p=0.0003 sig
Ibuprofen	0.21 \pm 0.006	0.206(0.203–0.206)	p=0.000004 sig
Celecoxib	0.19 \pm 0.009	0.201(0.186–0.206)	p=0.14 ns

p (Mann-Whitney test)

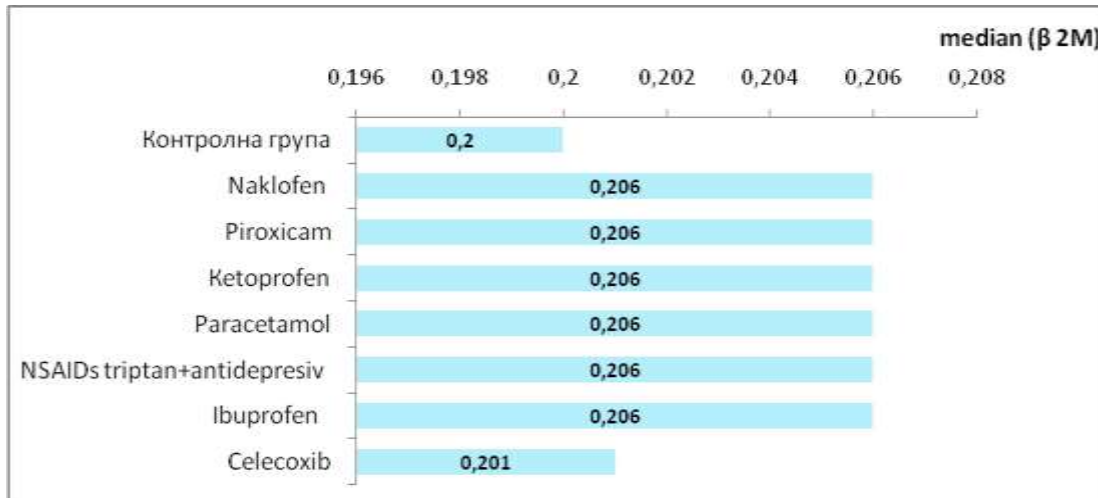
^a(t – test) ^b(Mann-Whitney test)

#NSAIDs Naklofen, Piroxicam, Ketoprofen, Paracetamol, Ibuprofen, Celecoxib

* NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви)

* NSAID in combination with other drugs (analgesics, triptans and antidepressants)

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ



Слика 18. Вредностите на β – 2M кај пациенти со различни групи на #NSAIDs и пациенти со комбинирана терапија* во однос на контролна група на испитаници

Picture 18. Values of β – 2M in patients with different groups of #NSAIDs and patients with Combined therapy * compared with control group of examinees

*Naklofen, Piroxicam, Ketoprofen, Paracetamol, Ibuprofen, Celecoxib

#NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви)

Согласно резултатите прикажани во табела 20 и слика 18., β - 2 mikroglobulin (β 2M), покажала сигнификантно повисоки вредности кај пациентите ставени на терапија со Naklofen, Piroxicam, Ketoprofen, Paracetamol, NSAIDs во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви) и кај пациентите кои примале Ibuprofen, споредено со здравите испитаници ($p < 0.001$). Медијаната на β - 2 mikroglobulin, односно средната вредност на овој параметар изнесуваше 0.206 во сите овие групи на пациенти со главоболки и мигренозни напади, наспроти 0.2 во контролната група испитаници освен кај група на пациенти третирани со Celecoxib. Од клиничко биохемиски аспект, овој факт укажува дека инхибиторите на COX1 и комбинираната терапија* значително влијаат врз промените на епителот на проксималните тубули, што се одразува преку зголемена уринарна екскреција на β 2M (рани маркери за тубуларна дисфункција). Зголемената уринарна екскреција на β 2M потврдува за идентификувани промени во реапсорпцијата и катаболизмот во проксималните тубули. Добиените резултати кореспондираат според Ishioka T (1988) кои докажале дека при администрацијата

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

на ихибиторите на COX1-NSAID (Sulindac) резултирала со значително зголемување на концентрациите на BUN и β -2M, но нема значителна промена во серумскиот креатинин, за разлика од тиапрофенска киселина - Ketoprofen (не резултираше со значителни промени во ниту еден од параметрите).

Врз основа на следење на пациенти третирани само при симптоматски главоболки третирани со caps. Naklofen 75 mg и tab. Paracetamol 500 mg во однос на просечните или медијалните вредности на анализираните параметри споредени според нормални и зголемени или намалени вредности на анализираните параметри, подетално се прикажани во табелите 21-22 и сликите 20-21.

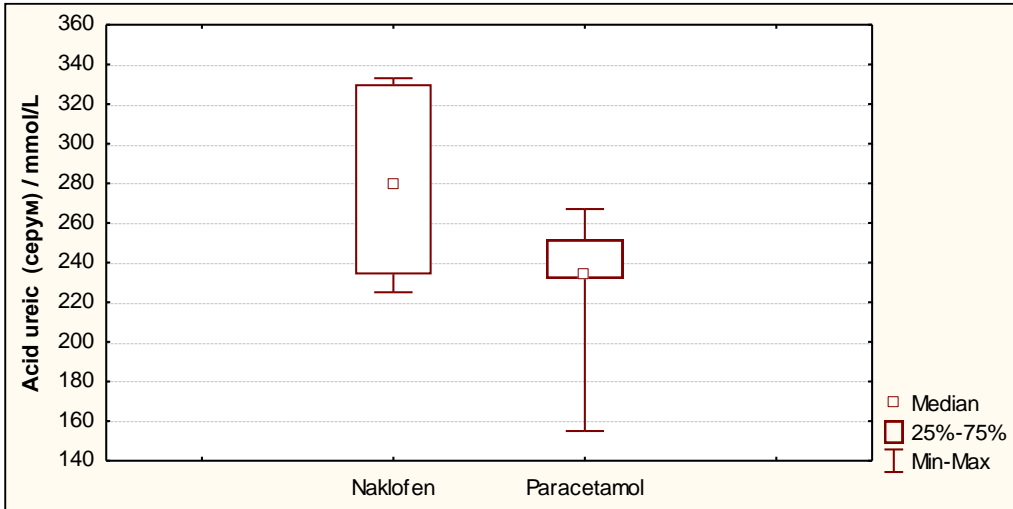
Табела 21. Компарација - група на пациенти третирани при симптоматски главоболки со Naklofen и Paracetamol, во однос на просечни и средни вредности на анализираните параметри

Table 21. Comparation – group of patients treated for symptomatic headaches with Naklofen and Paracetamol, in comparison with mean and median values of the analysed parameters

Варијабла		Група		p-level
		Naklofen	Paracetamol	
Urea (серум)	mean \pm SD	5.4 \pm 1.6	4.28 \pm 1.1	^a p=0.065 ns
Natrium (серум)	mean \pm SD	138.92 \pm 2.1	139.92 \pm 0.9	^a p=0.13 ns
Creatinin (серум)	median (IQR)	65.5 (59 - 75)	61.5 (59 - 67)	^b p=0.73 ns
Acid ureic (серум)	median (IQR)	279.5 (234 - 330)	234 (232 - 251.5)	^b p=0.03 sig
Creatinin (урина)	median (IQR)	4.4 (4.4 - 13.25)	4.4 (2.65 - 8.8)	^b p=0.28 ns
Kalium (серум)	median (IQR)	4.3 (4.25 - 4.75)	4.3 (4.3 - 4.5)	^b p=0.45 ns
Hloridi (серум)	median (IQR)	97 (96.5 - 99)	102 (101 - 102)	^b p=0.0009 sig
Mikroalbuminuria	median (IQR)	10 (10 - 10)	10 (10 - 10)	
β 2 M	median (IQR)	0.206(0.205-0.209)	0.204(0.186-0.206)	^b p=0.065 ns
GGT	median (IQR)	24.5 (18 - 35.5)	18.5 (12 - 25.5)	^b p=0.12 ns

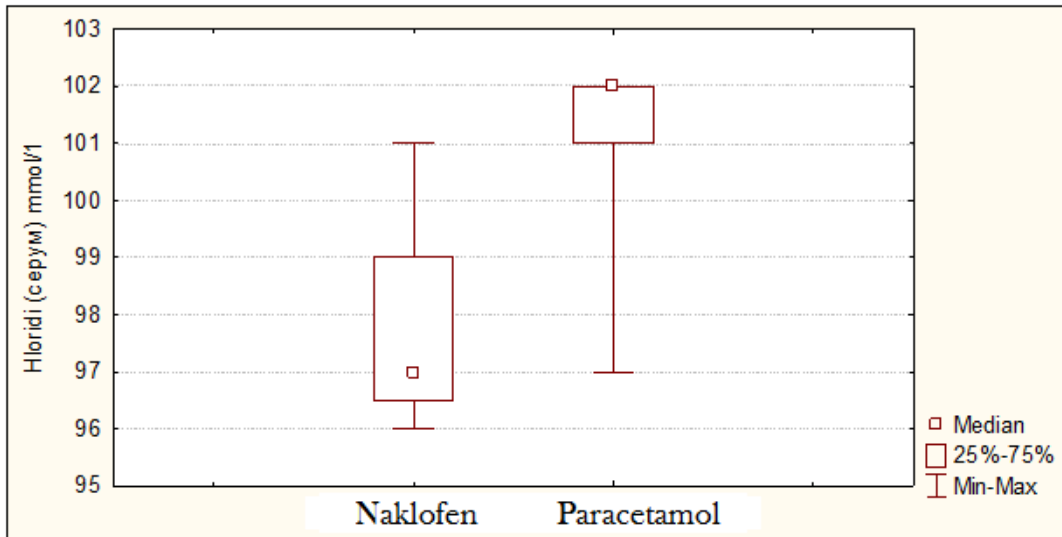
^a(t – test) ^b(Mann-Whitney test)

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ



Слика 22. Вредностите на Acid ureic кај пациенти третирани со Naklofen од 75 mg и Paracetamol, при симптоматски главоболки во однос на контролна група на испитаници

Picture 22. Values of Acid ureic in patients treated with Naklofen 75 mg and Paracetamol for symptomatic headaches compared with the control group of examinees



Слика 23. Вредностите на хлориди кај пациенти третирани со Naklofen од 75 mg и Paracetamol, при симптоматски во однос на контролна група на испитаници

Picture 23. Values of chlorides in patients treated with Naklofen 75 mg and Paracetamol during symptomatic headaches in comparison with the control group of examinees

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Врз основа на добиените резултати од табела 21 и сликите 22-23, од статистичката анализа покажуваа дека овие две групи на пациенти сигнификантно се разликуваат во однос на серумските нивоа на мокрачна киселина и хлориди ($p=0.03$, $p=0.0009$, консеквентно). Мокрачната киселина имаше значајно повисоки вредности во серум кај пациентите на хронична терапија со Naklofen – median 279.5 vs 234. Вредностите на хлориди во серум беа значајно повисоки кај пациентите кои примале Paracetamol повеќе од 10 години - median 102 vs 97, но вредностите немаат клиничко значење.

Но, врз основа на покачените вредности на мокрачна киселина кај пациентите третирани со Naklofen, во однос на пациентите третирани со Paracetamol кои исто така се употребувале при симптоматски главоболки, резултатите имаат клиничко значење што ни укажува уште еднаш дека Naklofen, дејствуваа во клеточни промени, но поради тоа што при компарација во однос на другите биохемиски параметри не се забележани промени во вредностите и поради фактот дека уште останува нејасно дали нивоата на мокрачна киселина може да се користат како за показател за намалување на бубрежната функција, бидејќи е поврзана со голем број случаи како кардиоваскуларна хирургија, администрација на радиоконтраст, рабдомиолиза и топлински стрес и други патологии (J. Johnson, 2011), не може да се зема како компетентен показател за споменатите ренални клеточни промени. Потребно е посериозно оштетување на органите со цел да се процени оштетувањето со горенаведените биохемиски параметри.

Од друга страна, пак, Paracetamol (ацетаминофенот) го инхибира COX-2 за повеќе од 80%, односно до сличен степен на високо селективните COX-2 инхибитори од нестероидните антиинфламаторни лекови (NSAIDs) (Burkhard Hinz, 2008), при што во терапевтски дози, реналната токсичност е ретка (Schug SA, 2005).

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Табела 22. Компарација - група Naklofen и група Paracetamol, во однос на анализираните параметри (нормални вредности и вредности кои отстапуваат од референтните)

Table 22. Comparison- group Naklofen and Paracetamol, compared according analysed parameters (normal values and values that differ from referent values)

Биохемиски параметри според нефролошки протокол и специфични биомаркери	Вредности	Група			p-level
		N	Naklofen	Paracetamol	
Urea (серум)	Зголемени	4	4(33.33)	0	p=0.1 ns
Creatinin (серум)	Намалени	1	1 (8.33)	0	p=0.1 ns
Creatinin (урина)	Намалени	19	9 (75)	10 (83.33)	p=0.1 ns
Hloridi (серум)	Намалени	9	7 (58.33)	2 (16.67)	p=0.09 ns
MA	Зголемени	4	2(16.67)	2 (16.67)	p=0.58 ns
$\beta 2$ M	Зголемени	18	11(91.67)	7 (58.33)	p=0.16 ns

p (Yates Chi-square test)

Врз основа на добиените резултати од табела 22 при споредбата на групите пациенти третирани со Naklofen и Paracetamol, во однос на нормални и зголемени или намалени вредности на анализраните параметри, покажа дека серумските концентрации на уреа и $\beta 2$ microglobulin почесто беа зголемени кај пациентите од групата со Naklofen, вредностите на креатинин во серум и урина, како и на хлориди во серум почесто беа намалени кај оваа група на пациенти, споредено со групата со Paracetamol.

Статистички не беше докажана сигнификантна разлика меѓу двете групи пациенти, во однос на нормални вредности и вредности кои отстапуваат од референтните за ниту еден параметар, што е многу важен клучен податок за ренопротективноста на хроничната употреба на Naklofen и Paracetamol, при симптоматски главоболки.

Врз основа на следење на пациенти кои имале главоболка >15 дена во месецот и со фреквенција на епизоди на мигрена од >15 дена во месецот, 12 пациенти со Ibuprofen од 600 mg третирани 5 години, 12 пациенти со капсули Piroxicam 20 mg >5 до 10 години, 12 пациенти со таблети Ketoprofen 100 mg до 10

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

години и 12 пациенти со Celecoxib од 200 mg - третирани 12 месеци, компарирани врз однос на просечни и средни вредности на анализираните параметри (биохемиски параметри и специфични биоиндикатори) се прикажани во табела 23 и сликите 21-22.

Табела 23. Компарација врз однос на просечни и средни вредности на анализираните параметри (биохемиски параметри и специфични биоиндикатори)

Table 23. Comparison based on mean and median values of the analysed parameters (biochemical parameters and specific bioindicators)

Варијабла	median (25-75 percentiles)	вкупна разлика	p-level			
			меѓугрупни разлики			
			Ketoprofen	Ibuprofen	Celecoxib	
Urea (серум)	4.4(3.75 - 4.75)	H=20.79 p=0.0001 sig	Piroxicam	Ns	Ns	0.003 sig
	5.55(4.7 - 7.05)		Ketoprofen		0.045 sig	Ns
	4.15(4.11 - 4.7)		Ibuprofen			0.0004 sig
	6.4(6.3 - 6.6)		Celecoxib			
Creatinin (серум)	65.5(59.5 - 78.5)	H=6.42 p=0.09 ns	Piroxicam			
	63(50.5 - 71)		Ketoprofen			
	68(61.5 - 83)		Ibuprofen			
	82(74.5 - 82.5)		Celecoxib			
Acid ureic (серум)	267(233-279.5)	H=7.55 p=0.056 ns	Piroxicam			
	234(228.5-246)		Ketoprofen			
	281.5(198-331)		Ibuprofen			
	355.5(234-399)		Celecoxib			
Creatinin (урина)	13.25(8.8-17.7)	H=3.88 p=0.27 ns	Piroxicam			
	8.8(6.6-15.5)		Ketoprofen			
	8.8(8.8-17.7)		Ibuprofen			
	4.4(4.4-13.25)		Celecoxib			
Natrium (серум)	140(138.5-140.5)	H=9.38 p=0.025 sig	Piroxicam	Ns	Ns	0.033 sig
	139.5(137.5-140.5)		Ketoprofen		Ns	Ns
	138(138-140.5)		Ibuprofen			Ns
	137(137-137.5)		Celecoxib			

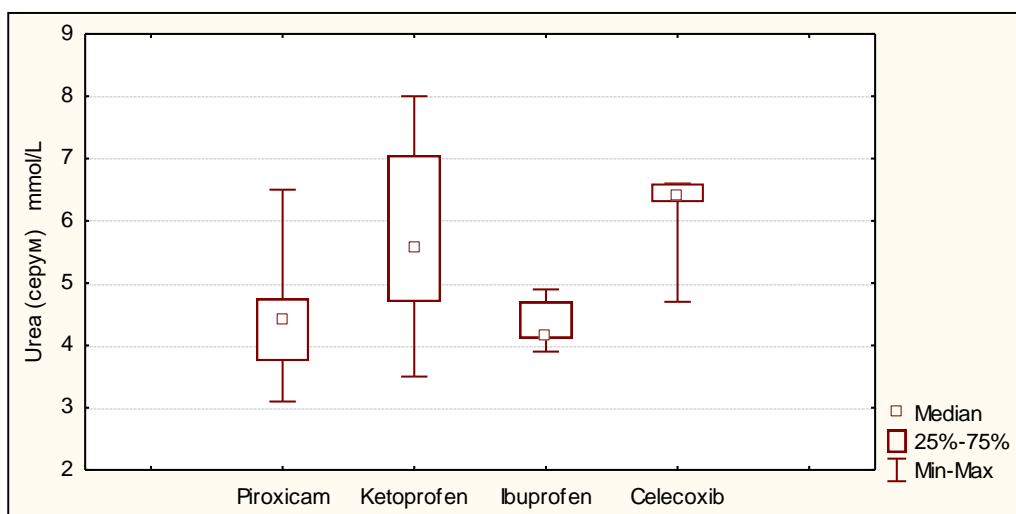
Варијабла	median (25-75 percentiles)	група 2/3/8/9	p-level			
			Групи			
			Ketoprofen	Ibuprofen	Celecoxib	
Kalium (серум)	4.4(4.1 - 4.55)	H=3.59 p=0.31 ns	Piroxicam			
	4.55(4.15 - 5.1)		Ketoprofen			
	4.2(4.2 - 4.65)		Ibuprofen			
	4.2(4.2 - 4.35)		Celecoxib			
Hloridi (серум)	100.5(98.5-101.5)	H=3.41 p=0.33 ns	Piroxicam			
	99(98-100)		Ketoprofen			
	97.5(97-100.5)		Ibuprofen			
	99(99-100)		Celecoxib			
Специфични биомаркери МА	20(10-30)	H=10.12 p=0.017 sig	Piroxicam	Ns	Ns	Ns
	30(20-30)		Ketoprofen		Ns	0.048 sig
	10(10-30)		Ibuprofen			Ns

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

	10(10-10)		Celecoxib			
β2 M	0.206(0.206-0.209)	H=18.53	Piroxicam	Ns	Ns	0.013 sig
	0.206(0.206-0.213)	p=0.0003 ns	Ketoprofen		Ns	0.003 sig
	0.206(0.203-0.206)		Ibuprofen			Ns
	0.201(0.186-0.206)		Celecoxib			
GGT	21(17 - 28)	H=2.55	Piroxicam			
	23(14.5 - 29)	p=0.47 ns	Ketoprofen			
	23(17 - 23)		Ibuprofen			
	29(19.5 - 32.5)		Celecoxib			

H (Kruskal-Wallis test) post - hoc (Mann-Whitney test)

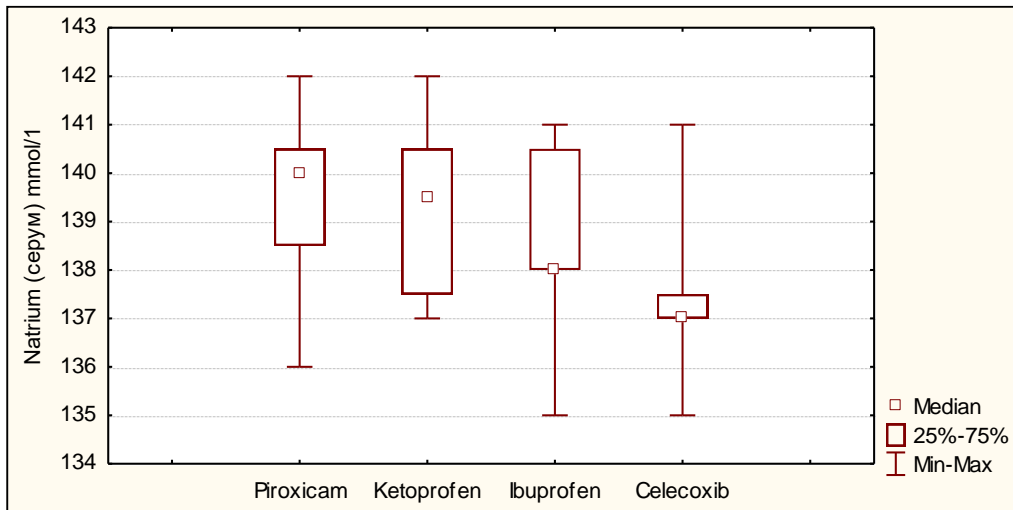
групи: 2- Piroxicam , 3 – Ketoprofen , 8 - Ibuprofen , 9 – Celoxocib



Слика 24. Вредностите на Уреа во серум при компарација на групи третирани со Piroxicam, Ketoprofen, Ibuprofen и Celecoxib

Picture 24. Values of Urea serum compared with groups treated with Piroxicam, Ketoprofen, Ibuprofen and Celecoxib

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ



Слика 25. Вредностите на Натриум во серум при компарација на групи третирани со Piroxicam, Ketoprofen, Ibuprofen и Celecoxib

Picture 25. Values of Sodium in serum compared with groups of treated with Piroxicam, Ketoprofen, Ibuprofen and Celecoxib

При следење на вредностите од табела 23 и сликите 24-25, пациентите третирани долготрајно со Piroxicam, Ketoprofen, Ibuprofen и Celecoxib и со главоболки во траење помалку од 15 дена во месецот, имаа сигнификантно различни вредности на уреа во серум, натриум во серум, албумини во урина, и β_2 microglobulin. За $p=0.0001$ се потврди сигнификантна разлика меѓу пациентите третирани со Piroxicam, Ketoprofen, Ibuprofen и Celecoxib во однос на серумските концентрации на уреа. Оваа вкупна сигнификантност се должеше на значајно повисоки вредности на уреа во серум во групата третирани со Ketoprofen во однос на групата третирани со Ibuprofen (median 5.55 vs 4.15, $p=0.045$) и на значајно повисоки вредности во групата третирани со Celecoxib, во однос на групата третирани со Piroxicam и Ibuprofen (median 6.4 vs 4.4, $p=0.003$; 6.4 vs 4.15, $p=0.0004$, консеквентно). За $p=0.025$ се потврди сигнификантна разлика меѓу пациентите третирани со Piroxicam, Ketoprofen, Ibuprofen и Celecoxib во однос на серумските концентрации на натриум. Post-hoc анализата за меѓугрупните разлики покажа дека

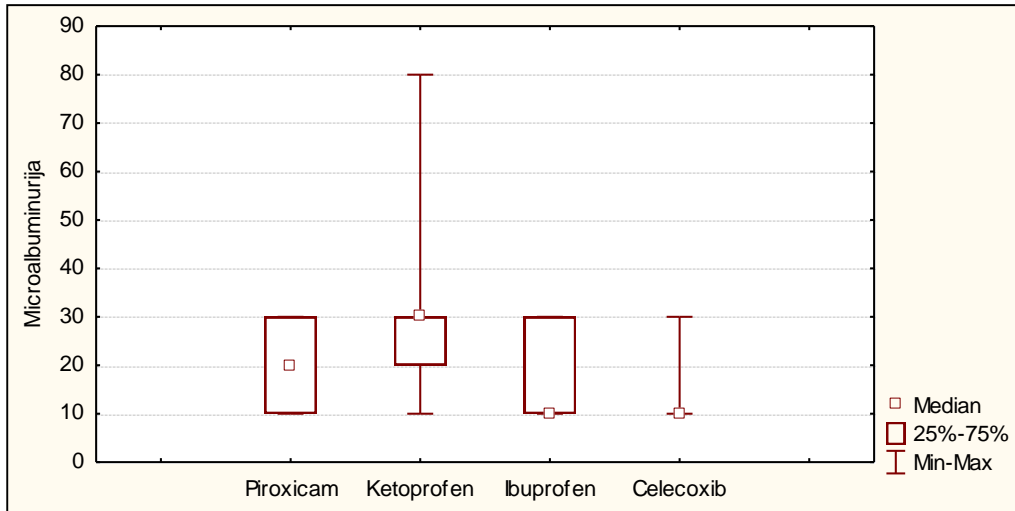
МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

оваа вкупна сигнификантност се должи на значајно повисоко серумско ниво на натриум кај пациентите третирани со Piroxicam во однос на пациентите кои примале Celecoxib (median 140 vs 137, $p=0.033$). Резултатите се од голема клиничка важност затоа што тие укажуваат дека NSAIDs, како инхибитори на циклооксигеназа (неселективен инхибитор на COX-1 и селективен инхибитор на COX-2) влијаат на зголемувањето на деградациските продукти (серум уреа, креатинин во серумот и урината), како и промените во тубуларната реапсорпција на електролити. Резултатите кореспондираат со податоците на Kim and Clive (2007) и нивните соработници кои ги следеле пациентите со зголемена предиспозиција за нефротоксичност кои биле третирани со не-селективни NSAID и селективни инхибитори на COX2 - Celecoxib. Двете групи покажаа промени во електролитниот статус, со изразена хипонатремија и хиперкалемија. Од друга страна, Hegazi et al., (2011) следејќи ги серумскиот креатинин, клиренс креатинин и електролити во серумот, заклучиле дека пациентите третирани со Ibuprofen имаат значително повисоки вредности на серумскиот креатинин во споредба со пациентите третирани со Celecoxib. И во двете групи на пациенти, забележани се незначителни промени во нивото на електролит во серумот.

Всушност, додека до неодамна покачениот серумски креатинин главно се сметаше за „златен стандард“ за откривање на АКІ. Денес е јасно дека серумскиот креатинин се менува кога се губи 50% од бубрежната функција. Според резултатите од студијата спроведена од Mahrukh et al., (2017), нивото на уреа во крвта (BUN) може лажно да се зголеми кај субјекти со протеински диети, нарушувања на ткивата, гастроинтестинално крварење, тотална парентерална исхрана и дехидрирани лица.

Затоа е многу важно, покрај овие параметри, да се следат специфични биомаркери за рано идентификување на бубрежно оштетување, како што се ниско молекуларни протеини (микроалбуминурија) кои графички се прикажани во слика 26 и β 2M како ран маркер за тубуларно оштетување.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ



Слика 26. Вредностите на Microalbuminuria при компарација на групи третирани со Piroxicam, Ketoprofen, Ibuprofen и Celecoxib

Picture 26. Values of Microalbuminuria in comparison with the groups treated with Piroxicam, Ketoprofen, Ibuprofen and Celecoxib

Врз основа на добиените податоци од tabela 23 и слика 26 на излучувањето на албумини во урина беше забележана сигнификантна разлика кај групите третирани со Piroxicam, Ketoprofen, Ibuprofen и Celecoxib ($p=0.017$). Со меѓугрупните тестирања и споредби се докажа дека лекувањето со Ketoprofen сигнификантно повеќе ја зголемува микроалбуминуријата во однос на лекувањето со Celecoxib (median 30 vs 10, $p=0.048$).

Врз основа на добиените податоци од табела 23, се забележува вкупна сигнификантна разлика за $p=0.0003$ меѓу четирите групи на пациенти и во однос на вредностите на $\beta 2M$. Вредностите на овој параметар беа сигнификантно пониски кај пациентите на терапија со Celecoxib во однос на пациентите под терапија со Piroxicam ($p=0.013$) и Ketoprofen ($p=0.003$). Средните вредности на $\beta 2M$ microglobulin кај пациентите третирани со Piroxicam, Ketoprofen, Ibuprofen и

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Celecoxib изнесуваа 0.206 vs 0.201. Резултатите се од голема клиничка важност затоа што укажуваат на тоа дека кај пациентите со цефалеа-мигрена се утврдени промени во гломерули и проксимални тубули, додека кај пациенти со Celecoxib е откриено дека се забележуваат значително пониски вредности односно се детектирани помали промени во бубрежната функција. Се претпоставува дека тоа се должи на пократкиот временски интервал на третирање на пациенти со Celecoxib од 200 mg до 12 месеци, во споредба со другите групи на пациенти третирани со различни NSAIDs подолг период од 5 до 10 години, воедно е потврдена и чувствителноста на специфичните биомаркери.

Овие резултати одговараат со тврдењата на Pedersen et al., (1995), дека биомаркерот микроалбуминурија е почувствителен биоиндикатор за идентификација на бубрежна дисфункција која треба да се користи како корисна алатка за управување со не-клинички пациенти. Според Swan et al., (2000), релативно селективните инхибитори на COX2 се поренопротективни од инхибиторите на COX1, следствено, постојат докази за поголема инциденција на акутно бубрежно оштетување (AKI) кај пациенти третирани со инхибитори на COX 1 како што се (Indomethacin, Ibuprofen and Piroxicam) (Griffin et al., 2003; Silverstein FE, et al., 2000).

За да се потврди чувствителноста на специфичните биомаркери, споредбата на Piroxicam, Ketoprofen, Ibuprofen and Celecoxib во однос на анализираните параметри е прикажана во табела 24.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Табела 24. Компарација - Piroxicam, Ketoprofen, Ibuprofen и Celecoxib, во однос на анализираните параметри (нормални вредности и вредности кои отстапуваат од референтните)

Table 24. Comparison - Piroxicam, Ketoprofen, Ibuprofen and Celecoxib, compared with the analysed parameters (normal values and values that differ from referent)

Биохемиски параметри и специфични биомаркери	вредности	Група				
		N	Piroxicam N=12	Ketoprofen N=12	Ibuprofen N=12	Celecoxib N=12
Urea (серум) p-level	зголемени ^b 0.097 ns	10	2(16.67)	3(25)	0	5(41.67)
Creatinin (серум) p-level	Намалени ^b 0.173 ns	4	0	3(25)	0	1(8.33)
Acid ureic (серум) p-level	зголемени ^b 0.173 ns	4	0	1(8.33)	0	3(25)
Creatinin (урина) p-level	Намалени ^b 0.716 ns	31	6(50)	8(66.67)	8(66.67)	9(75)
Natrium (серум)	Намалени	2	0	0	1(8.33)	1(8.33)
Hloridi (серум) p-level	Намалени ^b 0.016 sig	9	2(16.67)	0	6(50)	1(8.33)
Microalbuminuria p-level	зголемени ^a 0.029 ns	21	6(50)	9(75)	4(33.33)	2(16.67)
β 2 M p-level	зголемени ^b 0.002 sig	41	12(100)	12(100)	11(91.67)	6(50)

^ap (Chi-square test), ^bp (Fisher exact test)

Во табела 24 прикажана е дистрибуцијата на зачестеност на зголемени или намалени вредности на анализираните параметри во групите со Piroxicam, Ketoprofen, Ibuprofen и Celecoxib. Резултатите покажуваат дека најголеми отстапувања се регистрирани кај β 2M, во смисла на негово зголемување, и тоа кај сите пациенти лекувани со Piroxicam и Ketoprofen, кај 11 пациенти односно 91.7% лекувани со Ibuprofen, и кај 50% пациенти лекувани со Celecoxib.

Најчесто намалување беше регистрирано кај вредностите на креатинин во урина, односно 50% пациенти од групата третирани со Piroxicam, 66.7% (8) од групата третирани со Ketoprofen и Ibuprofen, и 75% (9) пациенти лекувани со Celecoxib имаа намален креатинин во урина, кои од клиничка биохемиска гледна точка немаат клиничко значење. Врз основа на добиените податоци за микроалбинурија и β 2M кај пациентите со хронична главоболка - мигрена,

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

идентификувани се промени во тубулите. Од биохемиска гледна точка, ова сугерира дека инхибиторите на циклооксигеназа имаат значителен ефект врз промените во епителните клетки на проксималните тубули што е директно поврзано со зголемувањето на излучувањето на уринарниот ниско молекуларен протеин $\beta 2M$ (како ран маркер за идентификување на тубуларни дисфункции) како и промени во катаболизмот во проксималните тубули.

Врз основа на следење на микроалбуминуријата (како ран маркер за идентификување на бубрежно оштетување на гломеруларно ниво), откриени се промени во гломерулите, кои уште еднаш ја потврдуваат чувствителноста на специфичните биомаркери. Врз основа на следење на дистрибуција на фреквенција на зголемени или намалени вредности на анализирани параметри според нефролошкиот протокол (серум уреа-BUN, serum креатинин-CrS, уринарниот креатинин (CrU) во групите, забележано е зголемување само кај вредностите на serum уреа (BUN), кој нема посебна клиничка важност (Mahrukh S. et al., 2017).

Ако ги поделиме групите на NSAID врз основа на механизмот на дејство според селективната инхибиција на COX:

- неселективни COX инхибитори (Piroxicam , Ketoprofen и Ibuprofen).
- релативно селективни COX2 инхибитори (Naklofen).
- селективни COX2 инхибитори (коксиби) - Celecoxib, Paracetamol.

И воедно вршејќи компарација на просечни и средни вредности на анализирани параметри за да се потврди која група е понефротоксична односно по ренопротективна, прикажани се во резултатите во табела 25 и сликите 27-28.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Табела 25. Компарација на просечни и средни вредности на анализираните параметри во зависност од механизмот на дејство

Table 25. Comparison of median and mean values of analysed parameters depending on the mechanism of action

Варијабла	median (IQR)	p-level			
		група 1/2/3	Групи		
			2	3	
Urea (серум)	4.65(4.125 – 5.2)	H=2.84 p=0.24 ns	група 1		
	5.2(4.6 – 6.6)		група 2		
	5.6(4.1 – 6.4)		група 3		
Creatinin (серум)	67(56 – 82)	H=0.68 p=0.71 ns	група 1		
	65.5(59 – 75)		група 2		
	68(59 – 82)		група 3		
Acid ureic (серум)	240(232 – 289)	H=1.84 p=0.4 ns	група 1		
	279.5(234 – 330)		група 2		
	235(233 – 355.5)		група 3		
Creatinin (урина)	8.8(8.8 – 17.7)	H=7.26 p=0.026 sig	група 1	Ns	0.029 sig
	7.6(4.4 – 13.25)		група 2		Ns
	4.4(4.4 – 8.8)		група 3		
Natrium (серум)	139(138 – 140.5)	F=0.89 p=0.64 ns	група 1		
	139(137.5 – 140)		група 2		
	139(137 – 140)		група 3		
Kalium (серум)	4.(4.2 – 4.7)	F=2.89 p=0.23 ns	група 1		
	4.35(4.25 – 4.75)		група 2		
	4.3(4.2 – 4.5)		група 3		
Hloridi (серум)	98(98 – 101)	H=1.28 p=0.46 ns	група 1		
	97(96.5 – 99)		група 2		
	100(99 – 102)		група 3		
Microalbu minuria	30 (10 – 30)	H=10.59 p=0.005 sig	група 1	0.047sig	0.047sig
	10 (10 – 10)		група 2		Ns
	10 (10 – 10)		група 3		
β2 M	0.206(0.206-0.206)	H=16.2 p=0.0003 sig	група 1	Ns	0.001 sig
	0.206(0.205-0.2095)		група 2		0.033 sig
	0.202(0.186-0.206)		група 3		
GGT	23 (17 – 29)	H=1.33 p=0.51 ns	група 1		
	24.5 (18 – 35.5)		група 2		
	21.5 (12.5 – 29.5)		група 3		

F (Analysis of Variance), H (Kruskal-Wallis test); post-hoc Bonferroni, Mann-Whitney test

група 1 неселективен механизам COX инхибитори

група 2 релативно селективен COX-2 инхибитори

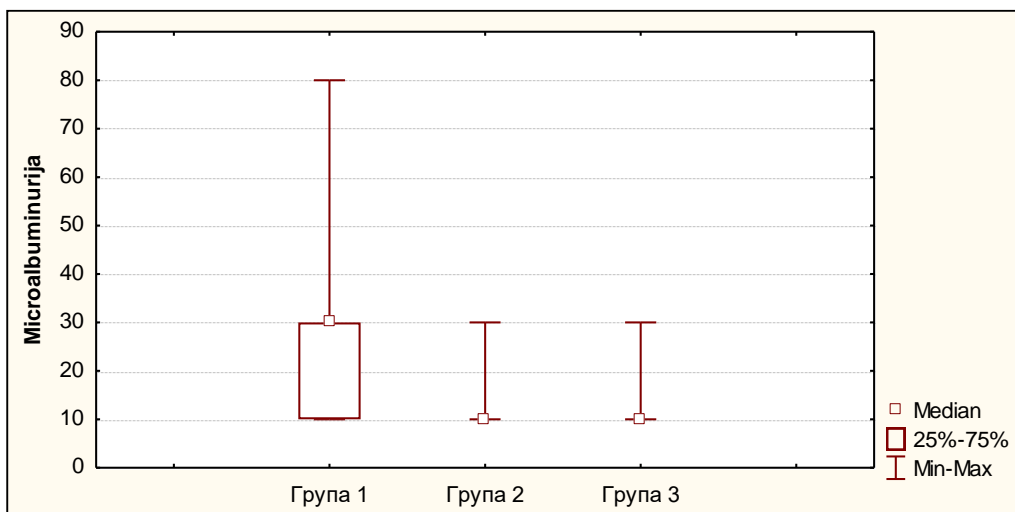
група 3 високо селективен COX-2 инхибитори

group 1 non selective mechanism COX inhibitors

group 2 relatively selective COX-2 inhibitors

group 3 highly selective COX-2 inhibitors

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ



група 1 неселективен механизам COX инхибитори

група 2 релативно селективен COX-2 инхибитори

група 3 високо селективен COX-2 инхибитори

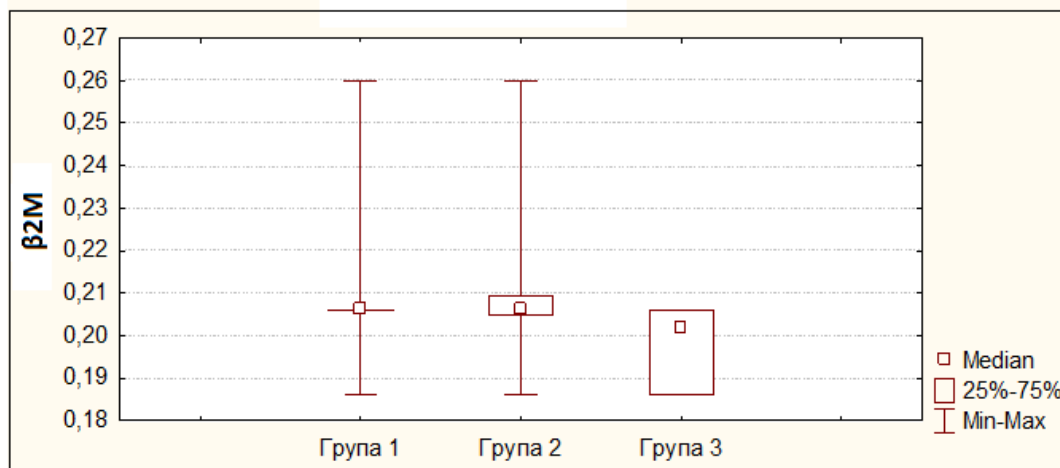
group 1 non selective mechanism COX inhibitors

group 2 relatively selective COX-2 inhibitors

group 3 highly selective COX-2 inhibitors

Слика 27. Вредностите на Microalbuminuria кај различни групи на NSAID во зависност од механизмот на дејство

Picture 27. Values of Microalbuminuria in different groups of NSAIDs depending the mechanism of action



група 1 неселективен механизам COX инхибитори

група 2 релативно селективен COX-2 инхибитори

група 3 високо селективен COX-2 инхибитори

group 1 non selective mechanism COX inhibitors

group 2 relatively selective COX-2 inhibitors

group 3 highly selective COX-2 inhibitors

Слика 28. Вредностите на beta2M кај различни групи на NSAID во зависност од механизмот на дејство

Picture 28. Values of beta2M in different groups of NSAIDs depending the mechanism of action

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Резултатите од истражувањето прикажани во табела 25 покажаа дека механизмот на дејство на нестероидните антиинфламаторни лекови имаше сигнификантно влијание на вредностите на креатинин. За $p=0.026$ се потврди сигнификантна разлика во вредностите на креатинин во урина, меѓу групите на неселективни COX инхибитори, релативно селективни и високо селективни COX-2 инхибитори. Оваа сигнификантност се должеше на значајно повисоки вредности на креатинин во урина, измерени кај пациентите лекувани со NSAIDs неселективни COX инхибитори во однос на високо селективни COX-2 инхибитори (median 8.8 vs 4.4; $p=0.029$). Резултатите немаат клиничко значење бидејќи другите параметри според нефролошки протокол не покажуваат статистички значајни промени, и знаејќи го фактот дека креатининот не е биомаркер во реално време, а неговите нивоа може да не се зголемуваат сè додека бубрежната функција не е компромитирана, што може да резултира во промашен терапевтски исход, уринарната екскреција иако е многу чувствителна и ран маркер на дисфункција на бубрежите, не е широко користен критериум за дијагностицирање на АКІ (Mahrukh S. et al., 2017). Но, сепак земајќи ги предвид добиените резултати кои кореспондираат со голем број студии кои сугерираат дека COX-2-селективни инхибитори предизвикуваат помали ренални несакани ефекти вклучително и намалување на гломеруларна филтрација рата (GFR), зголемен серумски креатинин (SCr) и хипертензија, споредувајќи ги со неселективните NSAIDs (Silverstein et al, 2000; Whelton et al, 2000).

Резултатите од истражувањето прикажани во табела 25 и сликите 27-28 покажаа вкупна статистичка сигнификантност во концентрацијата на излачени албумини во урина во зависност од механизмот на дејство ($p=0.005$). Post-hoc анализата за меѓугрупните споредби покажа дека оваа сигнификантност се должи на сигнификантно повисоки вредности на микроалбуминуриа во групата NSAID од неселективни COX инхибитори во однос на релативно селективни и високо селективни COX-2 инхибитори (median 30 vs 10 vs 10 ; $p=0.047$), резултатите ни

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

укажуваат дека неселективните COX инхибитори влијаат во гломеруларните промени. Добиените резултати кореспондират со тврдењата на Huerto et al., 2005, кои заклучиле дека од 103 пациенти со АКІ, 29% биле тековни корисници на неселективни COX1 инхибитори - Ibuprofen (Huerto et al., 2005).

Статистичка сигнификантна разлика меѓу трите групи се потврди и во вредностите на $\beta 2$ mikroglobulin ($p=0.0003$). Значајно повисоки вредности овој параметар презентираше во групите NSAID неселективни COX инхибитори и релативно селективни COX-2 инхибитори во однос на високо селективни COX-2 инхибитори ($p=0.001, p=0.033$ консеквентно). Средните медијални вредности на $\beta 2$ mikroglobulin изнесуваа 0.206 во групите NSAID неселективни COX инхибитори и релативно селективни COX-2 инхибитори, а 0.201 во групата високо селективни COX-2 инхибитори. Од клиничко-биохемиски аспект, овој факт ги потврдува повторно дека инхибиторите на COX1 значително влијаат врз промените на епителот на проксималните тубули, што се одразува преку зголемена уринарна екскреција на $\beta 2M$ (ран маркер за тубуларна дисфункција). Резултатите се во согласност со студиите од Whelton A, et al., (2001) кои ја потврдиле бубрежната безбедност при употреба на ризични пациенти со помош на последователна ефикасност и безбедност на Celecoxib-Successive Celecoxib Efficacy and Safety Studies (SUCCESS) VI и VII (Whelton A, et al., 2001). Од друга страна, пак, други студии не покажаа значајни разлики во бубрежниот ризик помеѓу COX-2-селективни инхибитори (Celecoxib/Celebrex) (Sarah Perkins, 2002) и неселективни NSAID (Swan et al., 2000; Whelton et al., 2000). Според Weir и соработниците врз основа на клинички испитувања на споредувања на реналните промени помеѓу неселективните NSAIDs и коксиби укажуваат само на суптилни промени во бубрежната хемодинамика. Констатирале дека реналните ефекти на целекоксиби се слични на неселективните NSAIDs (Weir et al, 2000).

За да се потврди бубрежната безбедност односно нефротоксичноста на групите лекови со различен механизам на дејство, резултатите ќе се споредат во

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

однос на нормални и зголемени или намалени вредности на анализираните параметри кои се прикажани во табела 26.

Табела 26. Компарација на резултатите во однос на нормални и зголемени или намалени вредности на анализираните параметри

Table 26. Comparison of the results in accordance with the normal and increased and decreased levels of the analysed parameters

Варијабла	Вредности	Група			p-level	
		N	група 1	група 2		група 3
Urea (серум)	Зголемени	14	5 (13.89)	4 (33.33)	5 (20.83)	^a p=0.33 ns
Creatinin (серум)	Намалени	5	3 (8.33)	1 (8.33)	1 (4.17)	^b p=0.83 ns
Acid ureic (серум)	Зголемени	4	1 (2.78)	0	3 (12.5)	^b p=0.29 ns
Creatinin (урина)	Намалени	50	22 (61.11)	9 (75)	19 (79.17)	^a p=0.3 ns
Natrium (серум)	Намалени	2	1 (2.78)	0	1 (4.17)	
Hloridi (серум)	Намалени	18	8 (22.22)	7 (58.33)	3 (12.5)	^a p=0.01 sig
Microalbuminuria	Зголемени	25	19 (52.78)	2 (16.67)	4 (16.67)	^a p=0.006 sig
β2 M	Зголемени	59	35 (97.22)	11 (91.67)	13 (54.17)	p<0.001 sig

^ap (Chi-square test), ^bp(Fisher exact test)

група 1 неселективен механизам COX инхибитори

група 2 релативно селективен COX-2 инхибитори

група 3 високо селективен COX-2 инхибитори

Резултатите прикажани во табела 26 покажаа статистичка сигнификантна разлика меѓу хлориди ($p=0.01$), микроалбуминурија ($p=0.006$), и $\beta 2$ mikroglobulin ($p<0.001$).

Намалени вредности на хлориди во серум значајно почесто имаа пациентите лекувани со лекови од групата NSAID релативно селективни COX-2 инхибитори во споредба со пациентите лекувани со NSAID неселективни COX инхибитори и NSAID високо селективни COX-2 инхибитори – 58.3% (7), 22.2% (8), 12.5% (3), консеквентно.

Зголемени вредности на микроалбуминурија значајно почесто имаа пациентите лекувани со лекови од групата NSAID неселективни COX инхибитори во споредба со пациентите лекувани со NSAID релативно селективни и високо селективни COX-2 инхибитори – 52.8% (19), 16.7% (2), 16.7% (4), консеквентно.

Зголемени вредности на $\beta 2$ mikroglobulin значајно почесто имаа пациентите третирани со лекови од групата NSAID неселективни COX инхибитори и NSAID релативно селективни COX-2 инхибитори во споредба со пациентите третирани со

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

високо селективни COX-2 инхибитори – 97.2% (35), 91.7% (11), 54.2% (13), консеквентно. Резултатите имаат голема клиничка важност бидејќи добиените податоци повторно ни укажуваат за ренопротективноста на високо селективни COX-2 инхибитори – Celecoxib. Добиените податоци кореспондираат со Fujihara S.K et al., 2003 кои ја потврдиле ренопротективноста на специфичен инхибитор на COX-2 при 8-неделно третирање на експериментални животни со Celecoxib. Највисока инциденција за појава на АКІ се споменува при употреба на Indomethacin со Ibuprofen и Piroxicam (Griffin et al., 2000). Celecoxib (селективен инхибитор на COX-2 - поседува помал ризик за појава на АКІ, во споредба со другите неселективни NSAID (Winkelmayer et al., 2008; Schneider, et al., 2006 D. Uzeiri. Navziu, 2014).

За да се потврди реверзбилноста на утврдените промени во гломерули и тубули и да се потврди дека промените се како последица на ординираната терапија пациентите третирани со капсули Piroxicam после мониторирањето на нивната ренална состојба, направена е 40-дневна пауза од секојдневна употреба на NSAID и повторно се евалуирани, резултатите се прикажани во табела 27 и сликите 28-33.

Табела 27. Вредностите на биохемиски параметри и специфични биомаркери кај пациентите третирани со капсули Piroxicam од 20 mg, мониторирањето на нивната ренална состојба, при терапија и после 40-дневна пауза од секојдневна употреба.

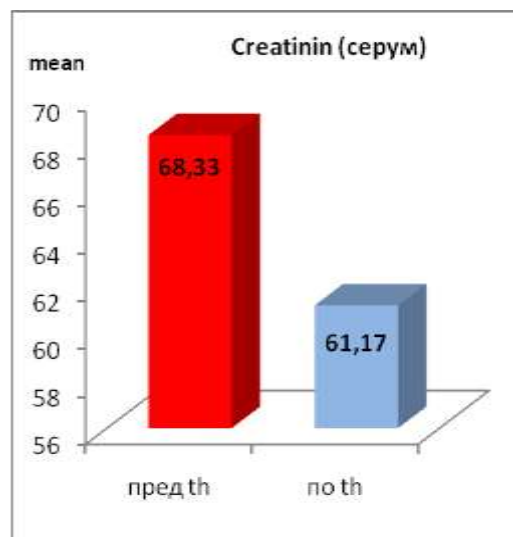
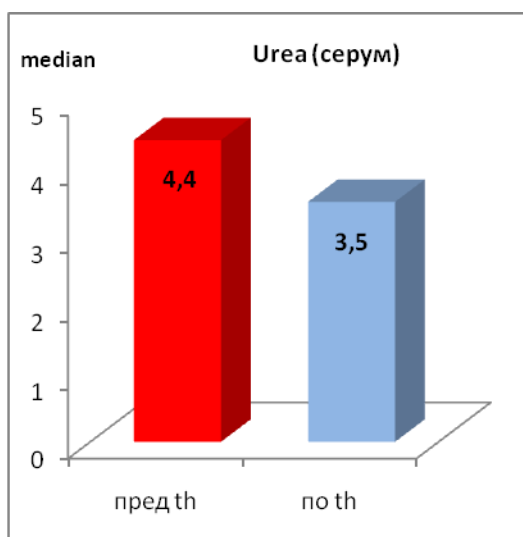
Table 27. Values of the biochemical parameters and specific biomarkers in patients treated with Piroxicam 20 mg, monitoring of their renal situation, with therapy and after 40 days break from dialy use.

Биохемиски параметри и специфични биомаркери	Piroxicam	Дескриптивна статистика		p-level
		mean ± SD	median (IQR)	
Urea (серум)	пред th		4.4(3.725 – 4.75)	^b p=0.007 sig
	по th		3.5(2.5 – 4.6)	
Creatinin (серум)	пред th	68.33 ± 10.9		^a p=0.024 sig
	по th	61.17 ± 6.9		
Acid ureic (серум)	пред th		267(233 – 279.5)	^b p=0.059 ns
	по th		233(220.5 – 273)	
Creatinin (урина)	пред th по th	исти вредности		

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Natrium (серум)	пред th	139.50 ± 1.8		^a p=0.032 sig
	по th	138.75 ± 1.7		
Kalium (серум)	пред th	4.33 ± 0.3		^a p=0.008 sig
	по th	4.17 ± 0.3		
Hloridi (серум)	пред th	99.75 ± 2.2		^a p=0.043 sig
	по th	99.0 ± 1.6		
Microalbuminuria	пред th	20.0 ± 10.4	20 (10 – 30)	^b p=0.043 sig
	по th	11.67 ± 5.8	10 (10 – 10)	
β2 M	пред th	0.21 ± 0.016	0.206(0.206 – 0.209)	p=0.002 sig
	по th	0.19 ± 0.008	0.186(0.186 – 0.2)	
GGT	пред th	22.25 ± 7.1		^a p=0.96 ns
	по th	22.4 ± 6.9		

^ap (Student t-test), ^bp (Mann-Whitney test)



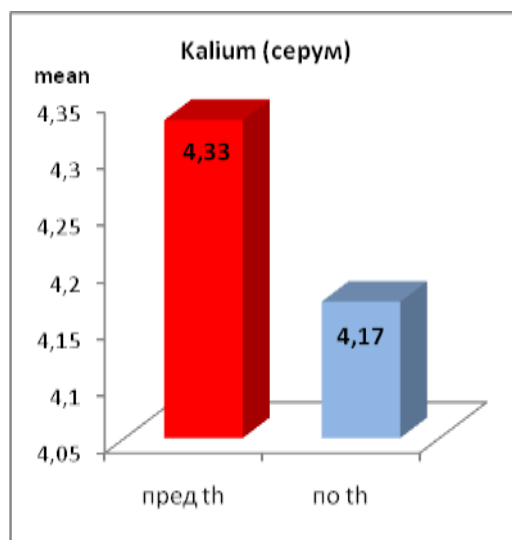
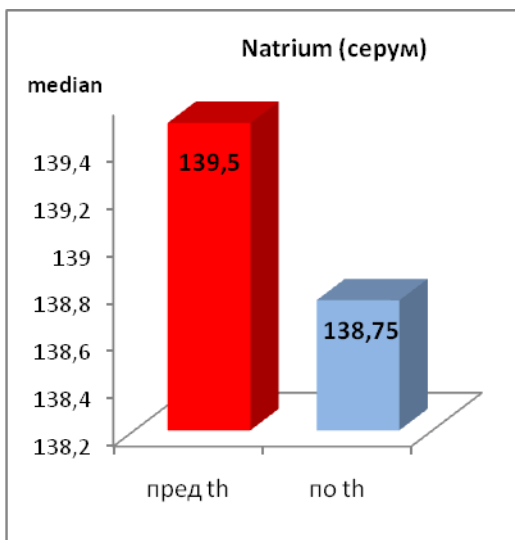
Слика 28. Уреа (серум) кај пациенти со терапија на Piroxicam и по пауза без терапија

Слика 29. Креатинин (серум) кај пациенти со терапија на Piroxicam и по пауза без терапија

Picture 28. Urea (serum) in patients with Piroxicam and after the break without therapy

Picture 29. Creatinin (serum) in patients with therapy Piroxicam and after the break without therapy

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

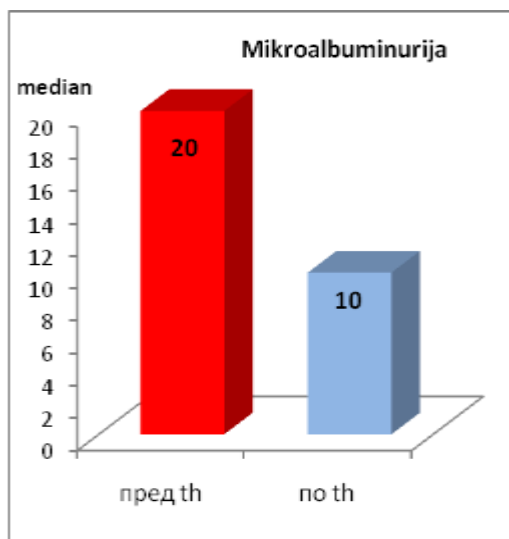


Слика 30. Натриум (серум) кај пациенти со терапија на Piroxicam и по пауза без терапија

Слика 31. Калиум (серум) кај пациенти со терапија на Piroxicam и по пауза без терапија

Picture 30. Sodium (serum) in patients with therapy with Piroxicam and after the brak without therapy

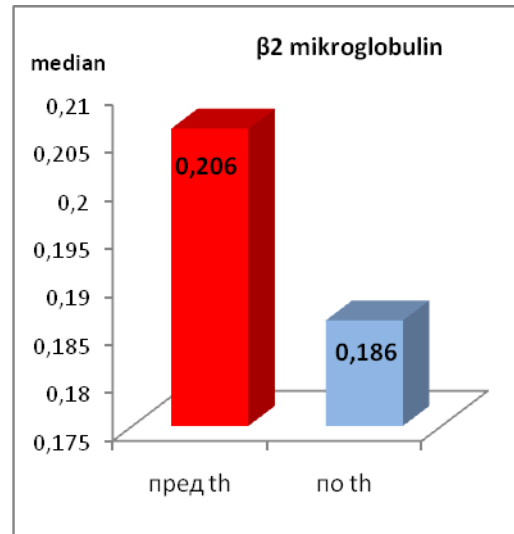
Picture 31. Potassium (serum) in patients with therapy and after the break without therapy



Слика 32. Микроалбуминурија кај пациенти со терапија на Piroxicam и пауза без терапија

Picture 32. Microalbuminuria in patients with therapy Piroxicam and after the break without therapy

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ



Слика 33. β2 M кај пациенти со терапија Piroxicam и пауза без терапија
Picture 33. β2 M in patients with therapy Piroxicam and after the break without therapy

Врз основа на добиените резултати од табела 27 и сликите 28-33 се забележува дека пациентите третирани со Piroxicam, по 40 дена без терапија имаа намалени вредности на сите анализирани параметри, но сигнификантно намалување се потврди за серумското ниво на уреа (median 4.4 vs 3.5, p=0.007), креатинин (mean 68.33 ± 10.9 vs 61.17 ± 6.9 , p=0.024), натриум (mean 139.50 ± 1.8 vs 138.75 ± 1.7 , p=0.032), калиум (mean 4.33 ± 0.3 vs 4.17 ± 0.3 , p=0.008) и серумско ниво на хлориди (mean 99.75 ± 2.2 vs 99.0 ± 1.6 , p=0.043), како и вредностите на микроалбуминурија (median 20 vs 10, p=0.043) и на β2 microglobulin (median 0.206 vs 0.186, p=0.002). Клиничкото значење на овие податоци укажува дека кај пациентите при долготрајна употреба на капсули Piroxicam од 20 mg, присутно е реверзibilно ренално оштетување на гломеруларно и тубуларно ниво, каде состојбата се нормализира после 40 дена без терапија. Настанатите промени биле комплетно реверзibilни после прекинувањето на терапијата, што укажува дека настанатите реверзibilни промени биле од нефротоксичните агенси, а не од компликацијата на самата болест, којашто е спротивно докажана според (Malik A, (2007), кој рапортирал дека присуството на супклиничките зголемувања на

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

уринарната екскреција на албумин е поврзана со нарушената вазодилатација зависна од ендотелиум и се верува дека ја рефлектираат ендотелијалната дисфункција кај пациенти со мигрена. Овие податоци кореспондираат со тврдењата на другите автори, дека нефротоксичноста од NSAID е комплетно реверзибилна за 24 часа по прекинот на терапијата со NSAIDs (Blackshear, et al., 1985; Adams et al., 1986; Pedersen, et al., 1995; Kopert et al., 2006). Kopert и соработниците (Kopert et al., 2006), слично на добиените резултати, спроведувале мониторирање на реналната функција на постоперативни болни на постара возраст при терапија на неселективни NSAIDs и селективни NSAIDs и тоа со следење на следниве параметри: GFR, креатинин клиренс, електролити во урина, $\alpha 1M$, микроалбуминурија и Cys-C. Тие потврдиле транзиторно зголемување на нивото на одредени параметри, односно намалување на GFR и креатинин клиренс во првите часови на примање на терапијата, а потоа состојбата се нормализира и при примена на терапија.

Врз основа на следење на посебна група на пациенти со главоболки повеќе од 15 во месецот кои го користеле терапевтскиот агенс претерано и редовно за 3 или повеќе месеци односно пациентите со Medication-overuse headache (MOH), пациентите кај кои главоболката и мигренозните напади беа третирани со NSAIDs во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви) и споредени со сите останати експериментални групи на пациентите третирани со Naklofen, Piroxicam, Ketoprofen, Paracetamol, Ibuprofen и Celecoxib, во однос на просечни и средни вредности на анализираните параметри прикажани се во табелите 28 и сликите 34-41.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Табела 28. Вредностите на Urea (серум) кај пациенти со комбинирана терапија* во однос на меѓугрупните разлики со различни #NSAIDs врз основа на просечни и средни вредности

Table 28. Values of Urea (serum) in patients with Combined therapy* compared with the intergroup differences with different #NSAIDs based in mean and median values

Група	Дескриптивна статистика (Urea (серум) mmol/L)			p-level
	mean ± SD	min-max	median (IQR)	
Комбинирана терапија* со	5.14 ± 1.6	2.8 – 7.5	4.3(4.2 – 7.3)	
Naklofen	5.40 ± 1.6	2.9 – 8.4	5.2(4.6 – 6.6)	^a p=0.66 ns
Piroxicam	4.53 ± 1.1	3.1 – 6.5	4.4(3.75 – 4.75)	^a p=0.26 ns
Ketoprofen	5.70 ± 1.5	3.5 – 8.0	5.55(4.7 – 7.05)	^a p=0.34 ns
Paracetamol	4.28 ± 1.1	2.5 – 6.3	4.1(3.5 – 5.1)	^a p=0.13 ns
Ibuprofen	4.32 ± 0.3		4.145(4.115 – 4.7)	^b p=0.09 ns
Celecoxib	6.26 ± 0.6		6.4(6.3 – 6.6)	^b p=0.068 ns

^a(t – test) ^b(Mann-Whitney test)

* NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви)

#NSAIDs Naklofen, Piroxicam, Ketoprofen, Paracetamol, Ibuprofen, Celecoxib

Врз основа на добиените податоци од табела 28 се забележува дека кај пациентите со главоболката и мигренозните напади кои беа третирани со комбинација од NSAID со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви) не се забележувани сигнификантни разлики во споредба со ниедна група од пациентите третирани со Naklofen, Piroxicam, Ketoprofen, Paracetamol, Ibuprofen и Celecoxib во однос на серумското ниво на натриум.

Најголема разлика беше регистрирана во однос на групата пациенти третирани со Celecoxib, вредностите на натриум во серум беа пониски кај пациентите третирани со NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви) во однос на пациентите третирани со Celecoxib, но разликата е недоволна со статистичка сигнификантност – median 5.1 vs 6.4, p=0.068, затоа и добиените резултати немаат клиничко значење. Овој факт укажува дека NSAIDs како инхибитори на циклоксигеназата во комбинација со други лекови не влијаат врз зголемување на вредностите на деградациските продукти (уреа во серум) во споредба со меѓугрупните разлики на пациенти третирани со монотерапија на NSAIDs.

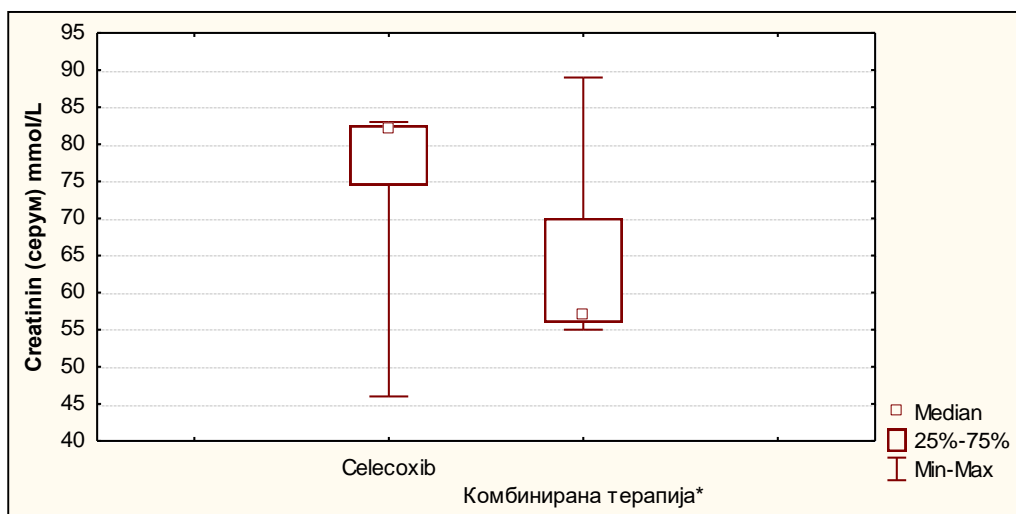
МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Табела 29. Вредностите на Creatinin (серум) кај пациенти со комбинирана терапија* во однос на меѓугрупните разлики со различни #NSAIDs врз основа на просечни и средни вредности.

Table 29. Values of Creatinin (serum) in patients with Combined therapy compared with the intergroup differences with different #NSAIDs based on the median and mean values.

Група	Дескриптивна статистика (Creatinin (серум) mmol/L)			p-level
	mean ± SD	min-max	median (IQR)	
Комбинирана терапија* со:	62.42 ± 9.2		57(56 – 70)	
Naklofen	66.5 ± 10.7		65.5(59 – 75)	p=0.25 ns
Piroxicam	68.33 ± 10.9		65.5(59.5 – 78.5)	p=0.14 ns
Ketoprofen	62.74 ± 12.8		63(50.5 – 71)	p=0.87 ns
Paracetamol	64.08 ± 6.4		61.5(59 – 69)	p=0.15 ns
Ibuprofen	71.0 ± 11.6		68(61.5 – 83)	p=0.09 ns
Celecoxib	75.83 ± 12.6		82(74.5 – 82.5)	p=0.007 sig

p(Mann-Whitney test)



* NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви)

Слика 34. Вредностите на Urea (серум) кај пациенти третирали со комбинирана терапија* во однос на пациенти третирали со Celecoxib

Picture 34. Values of Urea (serum) in patients treated with Combined therapy compared with patients treated with Celecoxib

Резултатите од истражувањето прикажани во табела 29 покажаа дека серумските концентрации на креатинин беа пониски кај пациентите третирали со

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви) во споредба со сите останати испитувани групи, но статистичка сигнификантна разлика се потврди само во однос на групата пациенти лекувани со Celecoxib ($p=0.007$). Долготрајното лекување на главоболките и мигренозните напади со комбинирана терапија значајно повеќе го намалува серумското ниво на креатинин во споредба со терапијата со Celecoxib (median 57 vs 82). Клинички, овој податок укажува на фактот дека комбинираната терапија* не влијае врз зголемување на вредностите на креатинин во серум кај пациентите со мигренозни болки, исто така уште еднаш се потврдуваат резултатите кои беа добиени врз основа на споредба на испитаниците кои примале Celecoxib во однос на здравите испитаници каде беа пронајдени значајно повисоки серумски концентрации на креатинин серум, но земајќи предвид дека пациентите биле третирани само 12 месеци со Celecoxib за разлика од пациентите третирани со комбинирана терапија* кои се третирани во подолг временски период и засновано на тоа дека креатинин SCr е ограничен како маркер на дисфункција на бубрезите може да биде неточен во неколку ситуации. Во некои случаи серумскиот Cr може да се зголеми во преренална азотемија без тубуларно оштетување, како кај пациенти со мала мускулна маса или со преоптоварување на течности и лекови кои влијаат врз нивото на серумскиот Cr (Azade, 2019). Новите биомаркери имаат потенцијал да ги идентификуваат претходните пациенти со АКІ и СКD и во иднина потенцијално да интервенираат за да ги модифицираат резултатите (Wasung ME, 2015). За посигурна дијагноза се предложува комбинирањето на креатинин, со албумини во урина, при што со креатинин го подобрува стратификувањето на ризикот за прогресија на болести на бубрезите и смртност.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Табела 30. Вредностите на Acid ureic (серум) кај пациенти со комбинирана терапија* во однос на меѓугрупните разлики на различни #NSAIDs врз основа на просечни и средни вредности

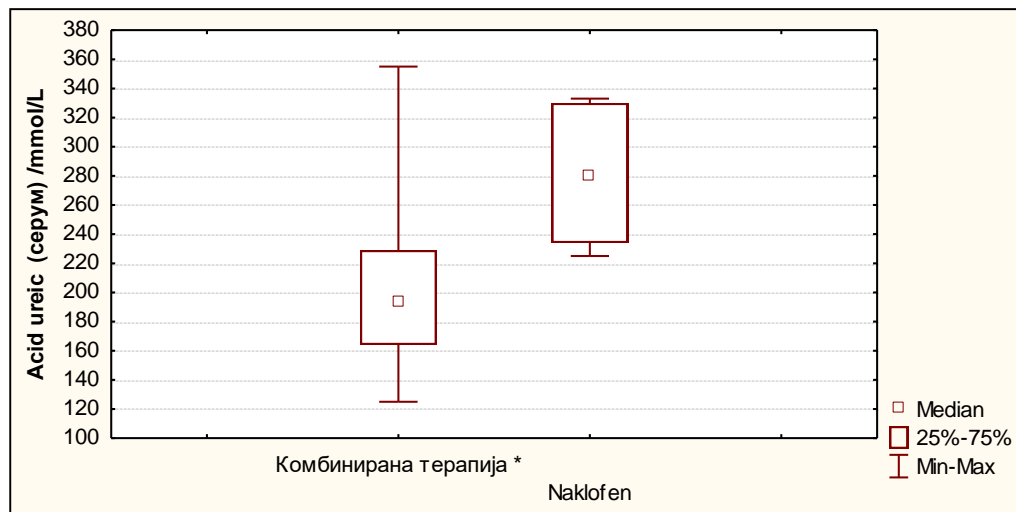
Table 30. Values of Acid ureic (serum) in patients with combined therapy compared with the intergroup differences of different #NSAIDs based on median and mean values

Група	Дескриптивна статистика (Acid ureic (серум) mmol/L)			p-level
	mean ± SD	min-max	median (IQR)	
Комбинирана терапија* со:	206.31 ± 60.1		193(164 – 229)	
Naklofen	280.5 ± 43.9		279.5(234 – 330)	p=0.0008 sig
Piroxicam	262.0 ± 34.1		267(233 – 279)	p=0.0009 sig
Ketoprofen	247.58 ± 41.2		234(228.5 – 246)	p=0.001 sig
Paracetamol	235.33 ± 29.4		234(232 – 251.5)	p=0.005 sig
Ibuprofen	265.50 ± 76.4		281(198 – 331)	p=0.06 ns
Celecoxib	329.58 ± 94.6		355.5(234 – 369)	p=0.0004 sig

p(Mann-Whitney test);

* NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви)

#NSAIDs Naklofen, Piroxicam, Ketoprofen, Paracetamol, Ibuprofen, Celecoxib

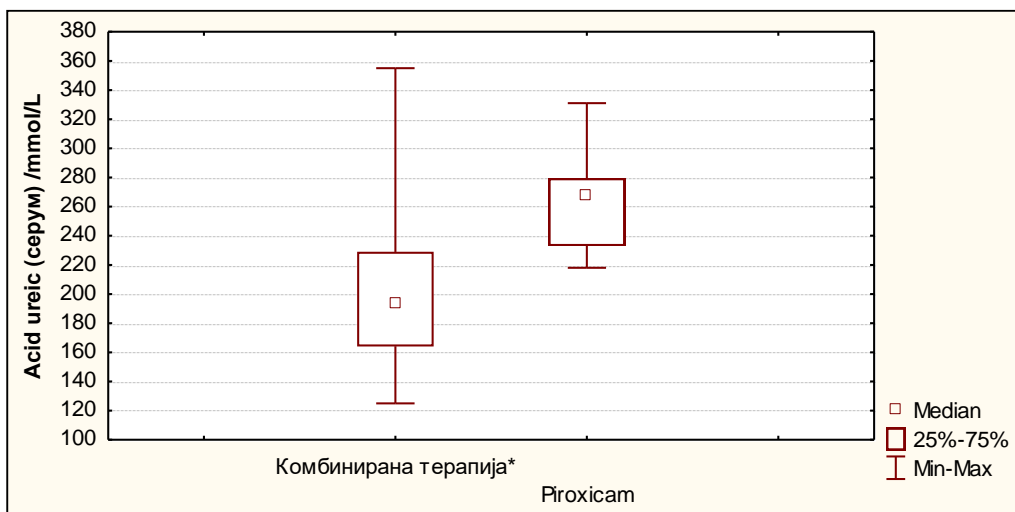


* NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви)

Слика 35. Компарација на вредностите на Acid ureic во однос на пациенти третирани со комбинирана терапија* и Naklofen при главоболки

Picture 35. Comparison of the values of Acid ureic with the patients treated with Combined therapy and Naklofen for headaches

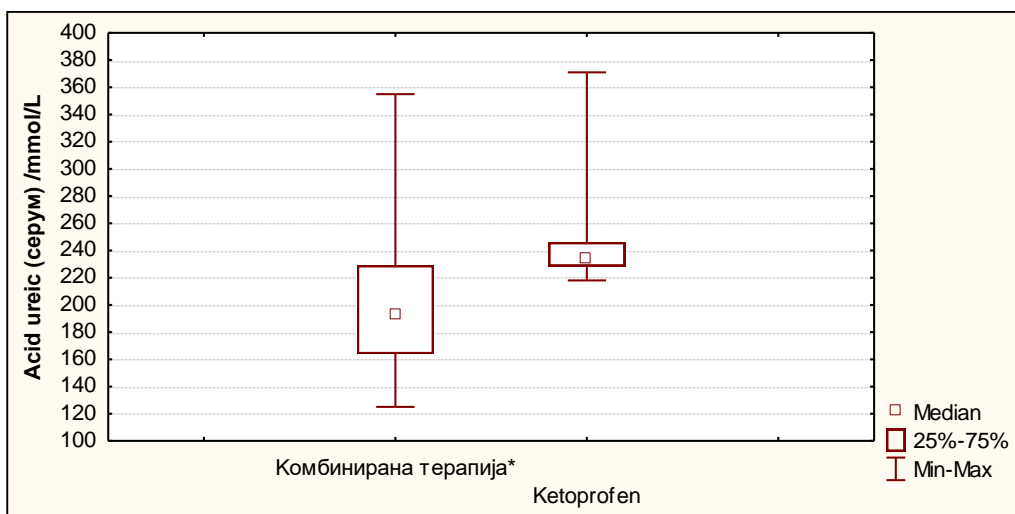
МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ



* NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви)

Слика 36. Компарација на вредностите на Acid ureic во однос на пациенти третирани со комбинирана терапија * и Piroxicam при главоболки

Picture 36. Comparison of the values of Acid ureic in patients treated with combined therapy and Piroxicam for headaches

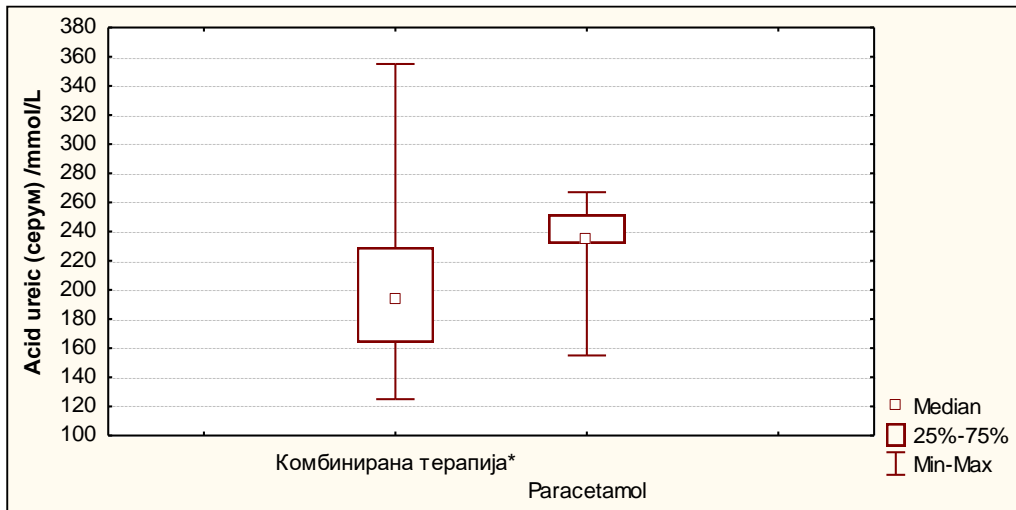


* NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви)

Слика 37. Компарација на вредностите на Acid ureic во однос на пациенти третирани со комбинирана терапија* и Ketoprofen при главоболки

Picture 37. Comparison of the values of Acid ureic in patients treated with combined therapy and Ketoprofen for headaches

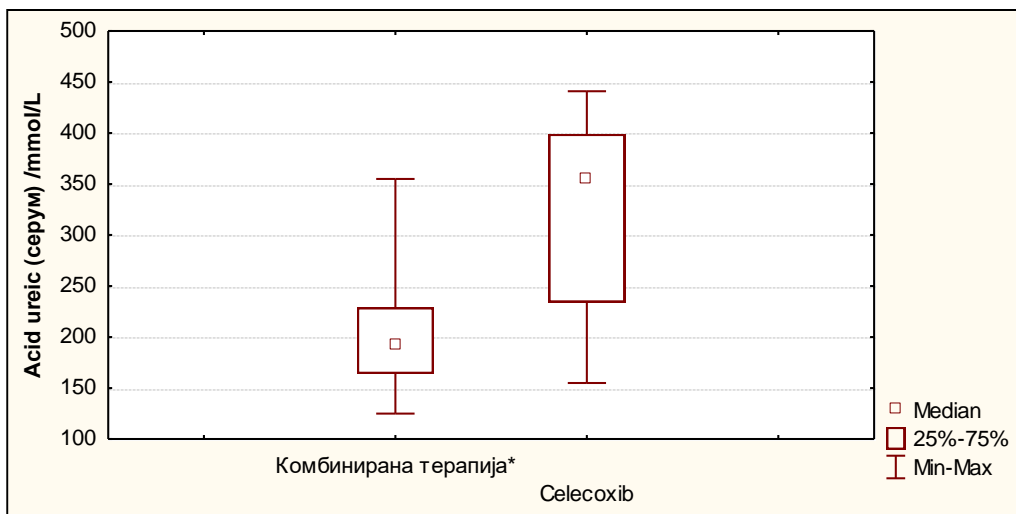
МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ



* NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви)

Слика 38. Компарација на вредностите на Acid ureic во однос на пациенти третирани со комбинирана терапија* и Paracetamol при главоболки

Picture 38. Comparison of the values of Acid ureic in patients treated with combined therapy and Paracetamol for headaches



* NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви)

Слика 39. Компарација на вредностите на Acid ureic во однос на пациенти третирани со комбинирана терапија * и Celecoxib при главоболки

Picture 39. Comparison of the values of Acid ureic in patients treated with combined therapy and Celecoxib for headaches

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Резултатите од табела 30 и сликите 34-39 во однос на вредностите на мокрачна киселина во серум измерени кај пациентите ставени на терапија со *NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви) беа сигнификантно пониски во однос на пациентите на терапија со Naklofen, споредени со просечните вредности во однос на меѓугрупните разлики на Piroxicam, Ketoprofen, Paracetamol и во однос на пациентите на терапија со Celecoxib. Клинички, овој податок укажува на фактот дека комбинираната терапија* не влијае врз зголемување на вредностите на мокрачна киселина во серум кај пациентите со мигренозни болки, што значи комбинираната терапија на триптани и антидепресиви не влијае на реналната состојба на пациентите. Резултатите кореспондираат со Elisa Bellei et al., (2013) каде при следење на група на пациенти со мигрена кои употребувале триптани и антидепресиви, не е потврден посебен ризик на нефротоксичност, додека пациентите кои злоупотребувале NSAIDs и мешавина на аналгетици покажале поголема нефротоксичност.

Табела 31. Вредностите на Creatinin (урина) кај пациенти со комбинирана терапија* во однос на меѓугрупните разлики со различни #NSAIDs врз основа на просечни и средни вредности

Table 31. Values of Creatinin (urine) in patients with Combined therapy* compared with the intergroup differences with different #NSAIDs based on mean and median values

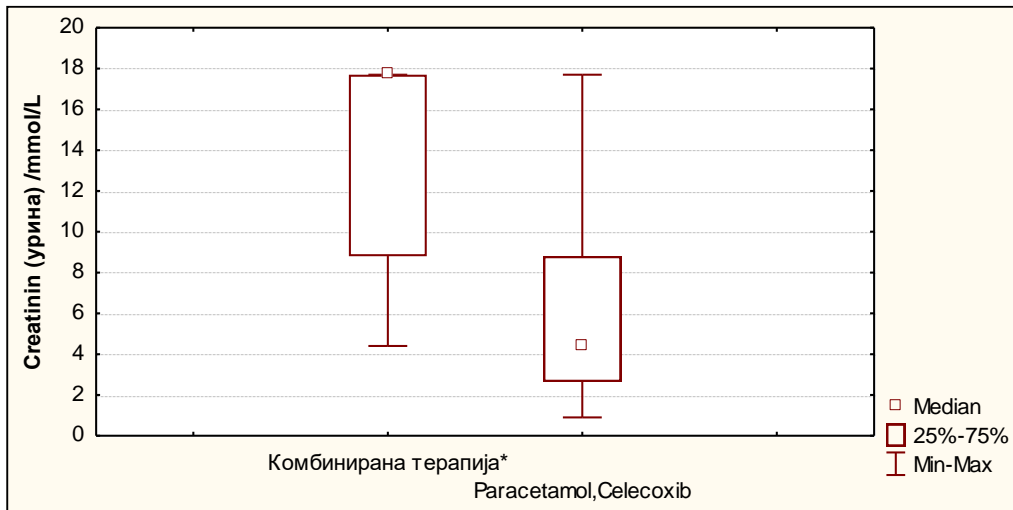
Група	Дескриптивна статистика (Creatinin (урина) mmol/L)			p-level
	mean ± SD	min-max	median (IQR)	
Комбинирана терапија*	13.03 ± 5.8		17.7(8.8 – 17.7)	
Naklofen	8.93 ± 6.1		8.8(4.4 – 13.25)	p=0.11 ns
Piroxicam	12.25 ± 6.2		13.25(8.8 – 17.7)	p=0.95 ns
Ketoprofen	9.74 ± 6.0		8.8(6.6 – 15.5)	p=0.26 ns
Paracetamol	6.47 ± 5.8		4.4(2.65 – 8.8)	p=0.008 sig
Ibuprofen	11.03 ± 5.2		8.8(8.8 – 17.7)	p=0.42 ns
Celoxocib	8.17 ± 6.1		4.4(4.4 – 13.25)	p=0.045 sig

p(Mann-Whitney test);

* NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви)

#NSAIDs Naklofen, Piroxicam, Ketoprofen, Paracetamol, Ibuprofen, Celecoxib

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ



* NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви)

Слика 40. Компарација на вредностите на creatinin во урина во однос на пациенти третирани со комбинирана терапија* и Paracetamol, Celecoxib при главоболки

Picture 40. Comparison of the values of Creatinin in patients treated with combined therapy and Paracetamol, Celecoxib for headaches

Резултатите прикажани во табела 31 и слика 40 укажуваат на статистички сигнификантно повисоки разлики во однос на вредностите на креатинин во урината меѓу група на пациенти лекувани со комбинирана терапија со NSAIDs со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви) и со монотерапија со Paracetamol, статистички сигнификантни разлики $p=0.045$ на повисоко ниво на креатинин во урина во однос во групата пациенти со комбинирана терапија во однос на оние лекувани со монотерапија со Celecoxib. Претходните резултати укажуваат дека не се забележуваат разлики во однос на креатинин урината на различни групи на #NSAIDs и пациенти со комбинирана терапија* во однос на контролната група на испитаници, освен со групите на пациенти третирани со Paracetamol повеќе од 5 години при повремени главоболки (симтоматски) и пациенти кои имале главоболка помалку од 15 дена во месецот третирани со Celecoxib, бидејќи фреквенцијата на главоболка и употребата заедно со периодот на изложување на терапија се различни, резултатите не можат да претставуваат големо клиничко значење.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Добиените податоци истовремено кореспондираат со тврдењата на (Bellomo et al., 2004; Makris K, et al., 2016; Kashani et al., 2017) дека употребата на креатинин како маркер на АКІ има бројни ограничувања, вклучително и лоша корелација со брзината на гломеруларна филтрација за време на динамичната состојба и варијации во неговото производство, секреција и екскренилна екскреција. Според (Mahrukh S. et al., 2017) креатининот не е биомаркер во реално време, а неговите нивоа може да не се зголемуваат сè додека бубрежната функција не е компромитирана, што може да резултира во промашен терапевтски исход. Уринарната екскреција на креатинин иако е многу чувствителен и ран маркер на дисфункција на бубрезите, не е широко користен критериум за дијагностицирање на АКІ поради тешкотии при собирање на податоци за екскреција на урина и други прашања поврзани со собирање на уринарните мостри (Mahrukh S. et al., 2017).

За да се анализира дали дејствува хроничната комбинирана терапија од 5 до 10 години со NSAIDs и други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви) во промена на реапсорпција на електролити кај пациенти со хронични мигренозни болки преставени се во табелите 32, 33 и 34.

Табела 32. Вредностите на Natrium (серум) кај пациенти со комбинирана терапија* во однос на различни групи на #NSAIDs врз основа на просечни и средни вредности
Table 32. Values of Sodium (serum) in patients with Combined therapy, with different groups of #NSAIDs based on mean and median values

Група	Дескриптивна статистика (Natrium (серум) mmol/L)			p-level
	mean ± SD	min-max	median (IQR)	
Комбинирана терапија*	138.16 ± 2.8	135 – 143	138(136 – 140)	
Naklofen	138.92 ± 2.1	136 – 142	139(137.5 – 140)	^a p=0.42 ns
Piroxicam	139.5 ± 1.8	135 – 143	140(138.5 – 140.5)	^a p=0.15 ns
Ketoprofen	139.17 ± 1.7		139.5(137.5-140.5)	^b p=0.22 ns
Paracetamol	139.75 ± 09	138 – 141	140(139 – 140)	^a p=0.06 ns
Ibuprofen	138.67 ± 1.8		138(138 – 140.5)	^b p=0.51 ns
Celoxocib	137.42 ± 1.6		137(137 – 137.5)	^b p=0.75 ns

^a(t – test) ^b(Mann-Whitney test)

* NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви)

#NSAIDs Naklofen, Piroxicam, Ketoprofen, Paracetamol, Ibuprofen, Celecoxib

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Табела 33. Вредностите на Kalium (серум) кај пациенти со комбинирана терапија* во однос на различни групи на #NSAIDs врз основа на просечни и средни вредности
Table 33. Values of Potassium (serum) in patients with Combined therapy in comparison with different groups of #NSAIDs based on mean and median values.

Група	Дескриптивна статистика (Kalium (серум) mmol/L)			p-level
	mean ± SD	min-max	median (IQR)	
Комбинирана терапија*	4.3 ± 0.3	3.6 – 4.7	4.4 (4.1 – 4.6)	
Naklofen	4.42 ± 0.3	3.8 – 4.8	4.35 (4.25 – 4.75)	^a p=0.29 ns
Piroxicam	4.33 ± 0.3	3.8 – 4.8	4.4 (4.1 – 4.55)	^a p=0.78 ns
Ketoprofen	4.52 ± 0.5	3.6 – 5.1	4.55 (4.15 – 5.1)	^a p=0.15 ns
Paracetamol	4.29 ± 0.3		4.3(4.3 – 4.5)	^b p=0.76 ns
Ibuprofen	4.39 ± 0.3		4.2(4.2 – 4.65)	^b p=0.58 ns
Celoxocib	4.23 ± 0.3		4.2(4.2 – 4.35)	^b p=0.46 ns

^a(t – test) ^b(Mann-Whitney test)

* NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви)

#NSAIDs Naklofen, Piroxicam, Ketoprofen, Paracetamol, Ibuprofen, Celecoxib

Табела 34. Вредностите на Hloridi (серум) кај пациенти со комбинирана терапија* во однос на различни групи на #NSAIDs врз основа на просечни и средни вредности.
Table 34. Values of Chlorides (serum) in patients with Combined therapy in comparison with different groups of #NSAIDs based on mean and median values.

Група	Дескриптивна статистика (Hloridi (серум) mmol/L)			p-level
	mean ± SD	min-max	median (IQR)	
Комбинирана терапија*	99.11 ± 2.4	96 – 103	98 (97 – 101)	
Naklofen	97.75 ± 1.7	96 – 101	97 (96.5 – 99)	^a p=0.09 ns
Piroxicam	99.75 ± 2.2	96 – 102	98 (97 – 101)	^a p=0.45 ns
Ketoprofen	99.08 ± 0.9	98 – 101	99 (98 – 100)	^a p=0.98 ns
Paracetamol	100.58 ± 2.2		102(99 – 102)	^b p=0.08 ns
Ibuprofen	98.58 ± 1.8		97.5(97 – 100.5)	^b p=0.54 ns
Celoxocib	99.42 ± 1.3		99(99 – 100)	^b p=0.54 ns

^a(t – test) ^b(Mann-Whitney test)

* NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви)

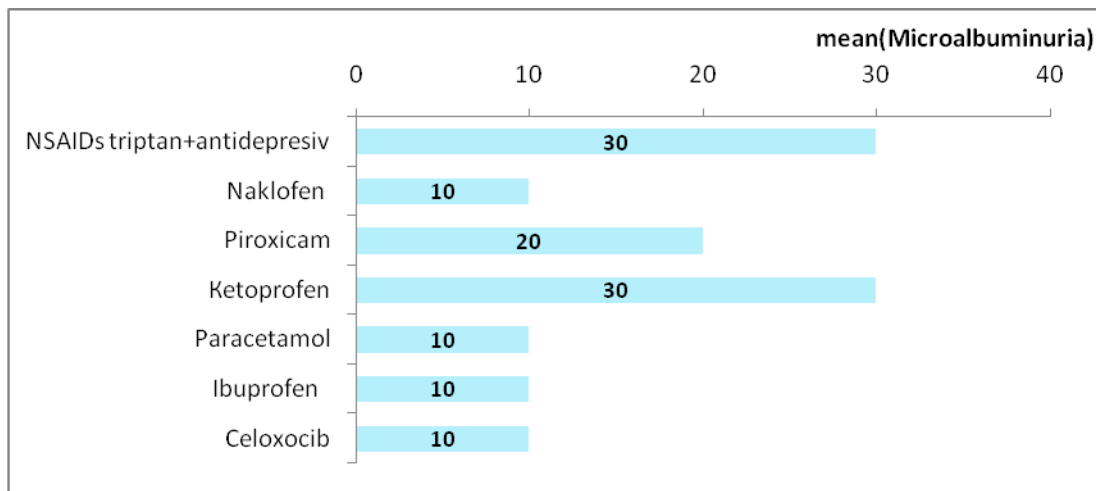
#NSAIDs Naklofen, Piroxicam, Ketoprofen, Paracetamol, Ibuprofen, Celecoxib

Податоците прикажани во табелите 32, 33 и 34 кај пациентите со главоболки и мигренозни напади, покажаа дека сите меѓугрупни споредби на групата со *NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви) и останатите експериментални групи за серумските вредности на натриум, калиум и хлориди беа статистички несигнификантни, односно незначајни ($p > 0.05$). Овој факт укажува дека комбинираната терапија* и инхибитори на циклоксигеназата, не влијаат врз зголемување на вредностите на натриум, калиум и хлориди во серум

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

односно не се идентификувани промени во тубуларната реапсорпција на електролити. Добиените резултати кореспондираат со податоците од други автори, при што се потврдува дека при користење на NSAIDs, електролитниот статус во серумот и урината, се во рамките на нормални референтни вредности (Kim.H et al.,1999).

Земајќи го предвид фактот дека серумскиот креатинин и некои од биохемиските параметри според стандардниот нефролошки протокол се менуваат кога веќе 50% од бубрежната функција е намалена, следени се со посензитивните биомаркери за рано идентифицирање на промените во реналната состојба кај пациентите со хронични мигренозни болки, кои подетално се претставени во слика 41 и табелите 35.



Слика 41. Компарација на вредностите на microalbuminuria во однос на пациенти третирани со комбинирана терапија * и други #NSAID при главоболки

Picture 41. Comparison of the values of Microalbuminuria with patients treated with combined therapy* and other #NSAID for headaches

#NSAIDs Naklofen, Piroxicam, Ketoprofen, Paracetamol, Ibuprofen, Celecoxib

Врз основа на добиените вредности од слика 41, медијалните средни вредности на екскреција на микроалбуминурија во групата на пациенти третирани со #NSAID во

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви) изнесуваа 30, наспроти 10, 20, 30, 10, 10, и 10, консеквентно, во групите третирани со Naklofen, Piroxicam, Ketoprofen, Paracetamol, Ibuprofen, и Celecoxib. Сигнификантно повисоки вредности за микроалбминурија беа регистрирани кај пациентите лекувани со комбинирана терапија*, наспроти пациентите лекувани со Naklofen ($p=0.0009$), со Piroxicam ($p=0.028$), со Paracetamol ($p=0.0003$), со Ibuprofen ($p=0.006$), и Celecoxib ($p=0.0009$). Кај пациентите со хронични мигренозни болки лекувани со комбинирана терапија*, врз основа на следење на микроалбминуријата (како маркер за рано идентификување на реналното оштетување на гломеруларното ниво), се идентификувани рани промени на гломеруларно ниво. Овој факт претставува клучен податок, бидејќи уште еднаш се потврдува големата сензитивност на микроалбминуријата за идентификување на малите промени на GFR предизвикани од нефротоксични агенси односно комбинираната терапија*. Овие резултати кореспондираат со тврдењата на Pedersen и сор., дека биомаркерот микроалбминурија е почувствителен индикатор за идентификација на реналната дисфункција, наспроти следењето на други уринарни ензими (Pedersen et al., 1995). Добиените резултати кореспондираат со последниве студии на Bellei, E., кои ги потврдиле претходни предрасуди во врска со можноста за нефротоксичност предизвикана од лекови кај пациенти со МОН, особено при злоупотреба на NSAID и комбинирана терапија од аналгетици (Bellei, et al., 2015).

Од другата страна пак Herrera R. et al., (2010) потврдиле дека Microalbuminuria е потврден кај 18% од случаите, користејќи нефелометар. Зголемената распространетост на микроалбминурија беше во висока корелација со употреба на NSAIDs.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Табела 35. Вредностите на β 2 M кај пациенти со комбинирана терапија* во однос на различни групи на #NSAIDs врз основа на просечни и средни вредности
Table 35. Values β 2 M in patients with Combined therapy * compared with different groups of #NSAIDs based on mean and median values

Група	Дескриптивна статистика (β 2 mikroglobulin)			p-level
	mean \pm SD	min-max	median (IQR)	
Комбинирана терапија *	0.23 \pm 0.07		0.206(0.186-0.206)	
Naklofen	0.21 \pm 0.02		0.206(0.205-0.209)	p=0.42 ns
Piroxicam	0.21 \pm 0.02		0.206(0.206-0.209)	p=0.17 ns
Ketoprofen	0.21 \pm 0.004		0.206(0.206-0.213)	p=0.11 ns
Paracetamol	0.20 \pm 0.009		0.206(0.193-0.206)	p=0.67 ns
Ibuprofen	0.203 \pm 0.006		0.206(0.203-0.206)	p=0.95 ns
Celecoxib	0.197 \pm 0.009		0.201(0.186-0.206)	p=0.18 ns

^a(t – test) ^b(Mann-Whitney test)

* NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви)

#NSAIDs Naklofen, Piroxicam, Ketoprofen, Paracetamol, Ibuprofen, Celecoxib

Врз основа на добиените вредности добиени од табела 35 не беа забележани сигнификантни разлики во вредностите на β 2 M меѓу групата пациенти ставени на терапија со NSAIDs во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви) и сите останати експериментални групи (Naklofen, Piroxicam, Ketoprofen, Paracetamol, Ibuprofen и Celecoxib). Од биохемиско клиничка гледна точка, ова укажува дека комбинираната терапија не влијае врз зголемување на уринарната екскреција на нискомолекуларните протеини β 2M (рани маркери за тубуларна дисфункција) односно на промени во реапсорпцијата и катаболизмот во проксималните тубули.

Табела 36. Вредностите на GGT кај пациенти со комбинирана терапија* во однос на различни групи на #NSAIDs врз основа на просечни и средни вредности

Table 36. Values of GGT in patients with Combined therapy compared with different groups of #NSAIDs based on median and mean values.

Група	Дескриптивна статистика (GGT)			p-level
	mean \pm SD	min-max	median (IQR)	
Комбинирана терапија*	23.16 \pm 8.6	10 – 44	23 (18 – 26)	
Naklofen	25.83 \pm 10.2	12 – 40	24.5 (18 – 35.5)	^a p=0.44 ns
Piroxicam	22.25 \pm 7.1	12 – 35	21 (17 – 28)	^a p=0.76 ns
Ketoprofen	22.33 \pm 8.9	10 – 40	23 (14.5 – 29)	^a p=0.79 ns
Paracetamol	19.58 \pm 8.9		18.5(12 – 25.5)	^b p=0.31 ns
Ibuprofen	21.08 \pm 8.0	10 – 40	23 (17 – 23)	^a p=0.51 ns
Celecoxib	26.0 \pm 8.9		29(19.5 – 32.5)	^b p=0.27 ns

* NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви)

#NSAIDs Naklofen, Piroxicam, Ketoprofen, Paracetamol, Ibuprofen, Celecoxib

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Од табела 36 измерените вредности на ензимот *gamma*-glutamyl-transpeptidase во серумот на пациентите третирани со комбинирана терапија*, не се разликуваа сигнификантно од серумските вредности измерени кај пациентите третирани со *Naklofen*, *Piroxicam*, *Ketoprofen*, *Paracetamol*, *Ibuprofen* и *Celecoxib* ($p > 0.05$). Овој факт укажува дека NSAIDs, како комбинираната терапија не влијаат врз зголемување на вредностите на γ -GT. Добиените податоци кореспондираат со доказите на *Francisco L. et al.*, (1987) кои при следење на пациенти со ревматски симптоми и нормална функција на бубрезите третирани со терапија со високо нефротоксични лекови со злато. И двете групи на пациенти со терапија со злато и група без терапија покажаа значително зголемена активност на NAG во урината, наспроти GGT каде не беа забележани значително покачени нивоа во ниту една група. Врз основа на добиените податоци специфичниот биомаркер GGT не покажаа голема сензитивност на промените на бубрежната функција како резултат на нефротоксичните агенци.

За да се потврди степенот на нефротоксичност на комбинираната терапија и истовремено уште еднаш да се потврди сензитивноста на одредените биомаркери во понатамошниот текст се прикажани компарацијата - NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви) со сите останати експериментални групи, во однос на анализираните параметри (нормални вредности и вредности кои отстапуваат од референтните) се претставени во табелите 37-42.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Табела 37. Компарацијата- на пациенти тртирани со комбинирана терапија * и групи на пациенти третираани со Naklofen во однос на анализираниите параметри (нормални вредности и вредности кои отстапуваат од референтните)

Table 37. Comparison – of patients treated with combined therapy* and groups of patients treated with Naklofen in comparison with the analysed parameters (normal values and values that differ from referent)

Варијабла		Група			p-level
		N	Naklofen n (%)	Комбинирана терапија *	
Urea (серум)	Зголемени	9	4 (33.33)	5 (26.32)	p=0.98 ns
Creatinin (серум)	Намалени	1	1 (8.33)	0	p=0.81 ns
Acid ureic (серум)	Намалени	2	0	2 (10.53)	p=0.68 ns
Creatinin (урина)	Намалени	17	9 (75)	8 (42.11)	p=0.15 ns
Natrium (серум)	Намалени	4	0	4 (21.05)	p=0.25 ns
Hloridi (серум)	Намалени	12	7 (58.33)	5 (26.32)	p=0.16 ns
Microalbuminuria	Зголемени	18	2 (16.67)	16 (84.21)	p=0.0008 sig
β2 M	Зголемени	25	11 (91.67)	14 (73.68)	p=0.44 ns

p (Chi-square test)

* NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви)

Врз основа на добиените податоци од табела 37 споредбата на групата со * NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви), наспроти групата Naklofen во однос на анализираниите параметри, покажа дека овие две групи имаат сигнификантно различна зачестеност на зголемени вредности на излачени албумини во урина ($p=0.0008$). Зголемени вредности на микроалбуминуријата значајно почесто беа регистрирани кај пациентите ставени на терапија со комбинирана терапија* споредено со пациентите третираани со Naklofen - 84.2% (16) vs 16.7% (2). Од биохемиско-клиничка гледна точка, ова укажува дека комбинираната терапија значајно влијае во промените на гломеруларно ниво, што е директно поврзано со зголемената уринарна екскреција на микроалбуминурија. Врз основа на следење на микроалбуминуријата (како маркер за рано идентификување на реналното оштетување на гломеруларното ниво) се детектирани промени во гломеруларно ниво, што можат да се јават како компликација на самата болест или под дејство на комбинираната терапија со *NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви). Резултатите кореспондираат според Rahman A., et al., (1993) кои докажаа

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

нефропатија кај 79 пациенти со хронична главоболка која била во тесна корелација со големата употребата на аналгетици и нивната злоупотреба, каде што од 68 пациенти имале мигрена. Голем број од пациентите биле корисници на комбинација на аналгетици (81%), додека 19% биле корисници на монотерапија на аналгетици за главоболка.

Табела 38. Компарација на пациенти третирали со комбинирана терапија* и групи на пациенти третирали со Piroxicam во однос на анализираниите параметри (нормални вредности и вредности кои отстапуваат од референтните)

Table 38. Comparison – of patients treated with combined therapy* and groups of patients treated with Piroxicam in comparison with the analysed parameters (normal values and values that differ from referent)

Варијабла		Група			p-level
		N	Piroxicam n (%)	Комбинирана терапија * n (%)	
Urea (серум)	Зголемени	7	2 (16.67)	5 (26.32)	p=0.85 ns
Creatinin (серум)	Намалени	2	0	2 (10.53)	p=0.68 ns
Creatinin (урина)	Намалени	14	6 (50)	8 (42.11)	p=0.95 ns
Natrium (серум)	Намалени	4	0	4 (21.05)	p=0.25 ns
Hloridi (серум)	Намалени	7	2 (16.67)	5 (26.32)	p=0.85 ns
Microalbuminuria	Зголемени	22	6 (50)	16 (84.21)	p=0.1 ns
β2 M	Зголемени	26	12 (100)	14 (73.68)	p=0.15 ns

p (Chi-square test)

* NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви)

Во табела 38 прикажана е компарацијата меѓу пациентите третирали со NSAIDs, во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви) и Piroxicam не беа пронајдени сигнификантни разлики во дистрибуцијата на нормални и зголемени вредности на уреа во серум, микроалбуминурија и β2 microglobulin, како и меѓу нормални и намалени вредности на креатинин во серум и урина, натриум и хлориди во серум. Односно не се детектирани промени во реналната функција во однос на споредбата на пациенти со хронична главоболка третирали со комбинирана терапија и Piroxicam.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Табела 39. Компарација на пациенти третирани со комбинирана терапија * и групи на пациенти третирани со Ketoprofen, во однос на анализираниите параметри (нормални вредности и вредности кои отстапуваат од референтните)

Table 39. Comparison – of patients treated with combined therapy* and groups of patients treated with Ketoprofen in comparison with the analysed parameters (normal values and values that differ from referent)

Варијабла		Група			p-level
		N	Ketoprofen n (%)	Комбинирана терапија * n (%)	
Urea (серум)	Зголемени	8	3 (25)	5 (26.32)	p=0.73 ns
Creatinin (серум)	Намалени	3	3 (25)	0	p=0.09 ns
Acid ureic (серум)	Намалени	2	0	2 (10.53)	
	Зголемени	1	1 (8.33)	0	
Creatinin (урина)	Намалени	16	8 (66.67)	8 (42.11)	p=0.33 ns
Natrium (серум)	Намалени	4	0	4 (21.05)	p=0.25 ns
Hloridi (серум)	Намалени	5	0	5 (26.32)	p=0.15 ns
Microalbuminuria	Зголемени	25	9 (75)	16 (84.21)	p=0.87 ns
β2 M	Зголемени	26	12 (100)	14 (73.68)	p=0.15 ns

p (Chi-square test)

* NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви)

При споредбата од табела 39 на групата пациенти третирани со комбинирана терапија и групата со Ketoprofen, покажа дека овие две групи испитаници не се разликуваат сигнификантно во однос на нормални и зголемени или намалени вредности за ниту еден параметар. Овој факт укажува дека NSAIDs, како инхибитори на циклоксигеназата и комбинираната терапија* не влијаат врз зголемување на вредностите на деградациските продукти (уреа во серум, креатининот во серум и урина), како и врз промените во тубуларната реапсорпција на електролити и уринарна екскреција на специфичните биомаркери.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Табела 40. Компарација на пациенти третирани со комбинирана терапија* и групи на пациенти третирани со Paracetamol во однос на анализираните параметри (нормални вредности и вредности кои отстапуваат од референтните)

Table 40. Comparison – of patients treated with combined therapy* and groups of patients treated with Paracetamol in comparison with the analysed parameters (normal values and values that differ from referent)

Варијабла		Група			p-level
		N	Paracetamol n (%)	Комбинирана терапија * n (%)	
Urea (серум)	Зголемени	5	0	5 (26.32)	p=0.15 ns
Creatinin (серум)	Намалени	2	0	2 (10.53)	p=0.68 ns
Creatinin (урина)	Намалени	18	10 (83.33)	8 (42.11)	p=0.06 ns
Natrium (серум)	Намалени	4	0	4 (21.05)	p=0.25 ns
Hloridi (серум)	Намалени	8	3 (25)	5 (26.32)	p=0.73 ns
Microalbuminuria	Зголемени	17	1 (8.33)	16 (84.21)	p=0.0002 sig
β2 M	Зголемени	22	8(66.67)	14 (73.68)	p=0.99 ns

p (Chi-square test)

* NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви)

Врз основа на добиените вредности од табела 40, пациентите третирани со комбинирана терапија* значајно почесто од пациентите на терапија со Paracetamol имаа зголемени вредности за микроалбуминурија – 84.2% (16) наспроти 8.3% (1), p=0.0002.

Тестираните разлики меѓу овие две групи пациенти во однос на нормални и зголемени или намалени вредности за останатите анализирани параметри беа статистички несигнификантни (p>0.05). Комбинираната терапија значајно влијае врз зголемување на микроалбуминуријата, поради што потребно е посебно внимание при нивното ординирање, додека пак Paracetamol има поблаго дејство. Клиничкото значење се согледува во фактот што микроалбуминурија може да се користи како маркер за рана детекција на гломеруларно оштетување. Исто така резултатите се совпаѓаат со податоците на Rahman A, (1993) кои докажаа на нефропатија кај пациенти со хронична главоболка која била во тесна корелација со големата употреба на аналгетици и нивната злоупотреба, каде што голем број од пациентите биле корисници на комбинација на аналгетици (81%) додека (96,2%) од

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

пациентите биле корисници на нестероидни антиинфламаторни лекови проследени со Paracetamol (70,9%) и соединенија на Aspirin, Phenacetin и Caffeine (5,1%).

Табела 41. Компарација на пациенти третирани со комбинирана терапија* и групи на пациенти третирани со Ibuprofen во однос на анализираниите параметри (нормални вредности и вредности кои отстапуваат од референтните)

Table 41. Comparison – of patients treated with combined therapy* and groups of patients treated with Ibuprofen in comparison with the analysed parameters (normal values and values that differ from referent)

Варијабла		Група			p-level
		N	Ibuprofen n (%)	Комбинирана терапија * n (%)	
Urea (серум)	Зголемени	5	0	5 (26.32)	p=0.15 ns
Acid ureic (серум)	Намален	2	0	2 (10.53)	p=0.68 ns
Creatinin (урина)	Намален	16	8 (66.67)	8 (42.11)	p=0.34 ns
Natrium (серум)	Намален	5	1 (8.33)	4 (21.05)	p=0.66 ns
Hloridi (серум)	Намален	11	6 (50)	5 (26.32)	p=0.34 ns
Microalbuminuria	Зголемени	20	4 (33.33)	16 (84.21)	p=0.012 sig
β2 M	Зголемени	25	11 (91.6)	14 (73.68)	p=0.44 ns

p (Chi-square test)

* NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви)

На табела 41 претставенени се разликите добиени од статистичка сигнификантна разлика која се потврди меѓу комбинираната терапија* и групата со Celecoxib, во однос на зачестеност на зголемена микроалбуминурија (p=0.0008). Зголемено излучување на албумини во урина значајно почесто беше регистрирано кај пациентите ставени на комбинирана терапија* со 84.2% (16) наспроти 16.7% (2). Резултатите имаат клиничко значење, бидејќи повторно потврдуваат дека комбинираната терапија значајно влијае врз зголемување на микроалбуминурија коко и во претходните резултати. Добиените податоци се во спротивност со спроведената национална анкета за испитување на здравје и исхрана спроведена од неинституционални жители стари најмалку 20 години преку анализа на вообичаена долготрајна употреба од > 5 години. Испитуваните лица користеле аналгетик секој ден барем еден месец како монотерапија од Ibuprofen или комбинирана терапија на

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

аналгетици, кај нив не била пронајдена зголемена зачестеност на албуминурија (Agodoa, Lawrence Y. et al., 2007).

Табела 42. Компарација на пациенти третирани со комбинирана терапија * и групи на пациенти третирани со Celecoxib во однос на анализираниите параметри (нормални вредности и вредности кои отстапуваат од референтните)

Table 42. Comparison – of patients treated with combined therapy* and groups of patients treated with Celecoxib in comparison with the analysed parameters (normal values and values that differ from referent)

Варијабла		Група			p-level
		N	Celecoxib n (%)	Комбинирана терапија * n (%)	
Urea (серум)	Зголемени	10	5 (41.67)	5 (26.32)	p=0.62 ns
Creatinin (серум)	Намален	1	1 (8.33)	0	p=0.81 ns
Acid ureic (серум)	Намален	2	0	2 (10.53)	
	Зголемени	3	3 (25)	0	
Creatinin (урина)	Намален	17	9 (75)	8 (42.11)	p=0.15 ns
Natrium (серум)	Намален	5	1 (8.33)	4 (21.05)	p=0.66 ns
Hloridi (серум)	Намален	6	1 (8.33)	5 (26.32)	p=0.44 ns
Microalbuminuria	Зголемени	18	2 (16.67)	16 (84.21)	p=0.0008 sig
β2 M	Зголемени	20	6 (50)	14 (73.68)	p=0.34 ns

p (Chi-square test)

* NSAID во комбинација со други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви)

Од вредностите од табела 42 се потврдува статистичка сигнификантна разлика меѓу групата со комбинираната терапија* и групата со Celecoxib, во однос на зачестеноста на зголемената микроалбуминурија (p=0.0008). Зголемено излучување на албумини во урина значајно почесто беше регистрирано кај пациентите ставени на комбинирана терапија со NSAIDs и други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви – 84.2% (16) наспроти 16.7% (2). Резултатите имаат големо клиничко значење, бидејќи укажуваат на рани промени на гломеруларно ниво кај пациентите третирани со комбинирана терапија* во однос на третираните пациенти со селективни COX2 инхибитори Celecoxib. Резултатите кореспондираат со податоците на Sampathkumar, K., et al., (2016) кои тврдеа дека до неодамна, COX-2 инхибиторите се промовираа како по ренопротективни лекови, но веќе не се сметаат земајќи ги последниве повеќекратни извештаи на случаи за бубрежна

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

токсичност во постмаркетинските сондажи. Сепак, постои и утврден ризик помеѓу хроничен аналгетски внес и развој на бубрежни заболувања. Националната фондација на бубрезите-National Kidney Foundation ја дефинира аналгетската нефропатија-analgesic nephropathy (AN) како „болест како резултат на вообичаено конзумирање во текот на неколку години мешавина која содржи најмалку два аналгетика и обично кодеин или кофеин“ (Sampathkumar, K., 2016).

5. Заклучок

1. Докажана е сензитивноста на специфичните биоиндикатори, за детектирање на рана фаза на нефротоксичност на гломеруларно ниво - микроалбуминурија, како и на тубуларно ниво - NAG, γ -GT, ААР, α 1М при хронична монотерапија со различни групи на NSAIDs и при комбинирана терапија. β 2М како специфични биоиндикатор не покажаа одмерена сензитивност за детектирањето на рани промени во тубуларно ниво во однос на микроалбуминурија кој ни сигнализира за посензитивен индикатор.

2. Не се потврдени ренални промени на гломеруларно и тубуларно ниво, при примена на различни групи на неселективни NSAIDs, преку спроведување на стандардниот нефролошки протокол - уреа (серум), креатинин (серум), креатинин (урина), GFR, електролитен статус (серум) и мокрачна киселина, освен кај пациентите третирани со Ketoprofen како традиционален NSAIDs кој значајно ги афектира серумските концентрации на калиум, односно се одразува со хиперкалемија.

3. Со примена на специфичните биомаркери, потврдени се реверзибилни промени на гломеруларно и тубуларно ниво, при хронична монотерапија со различни NSAID. Со комбинирана терапија на NSAID и Caffetin, се забележуваат значајни гломеруларни и тубуларни оштетувања и кај пациентите ставени на

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

комбинирана терапија со NSAIDs и други лекови (аналгетици, триптани и антидепресиви) се потврени промени во гломеруларно ниво во однос на третираниите пациенти со монотерапија на различни групи NSAID. Меѓутоа разликите помеѓу третираниите групи се многу мали и тешко може да се одреди која група е понефротоксична.

4. При хроничен третман на пациенти со цефалеа со главоболки од помалку од 15 дена во месецот со: неселективни инхибитори на COX (Piroxicam, Ketoprofen, Ibuprofen), релативни селективни COX2 инхибитори Nimesulid/Meloxicam и селективни инхибитори на COX2 (Celecoxib) потврдена е ренопротективноста на Celecoxib и Nimesulid/Meloxicam во однос на неселективните инхибитори на COX кои се докажаа како понефротоксични агенси. За разлика од употребата на Naklofen и Paracetamol при симптоматски главоболки кои се потврдија како побезбедни при нивната употреба.

5. Степенот на безбедност на испитуваните NSAID при хронична употреба во однос на нефротоксичност е на високо ниво, бидејќи евидентираните промени се реверзибилни и по прекинување на терапијата, состојбата се нормализира.

6. Се препорачува индивидуализирана и рационална употреба на NSAIDs посебно на групата на неселективни инхибитори на COX и без комбинирање со други лекови, поради опасност од зголемување на потенцијалот за нефротоксичност, како и постојан мониторинг на реналните функции кај пациентите.

6. Литература

1. Aasarød, K., Haga, H.J., Berg, K.J., Hammerstrøm, J. and Jørstad, S., 2000. "Renal involvement in primary Sjögren's syndrome". *Qjm*, 93(5), pp. 297-304.
2. Aaseth, K., Grande, R.B., Kvårner, K.J., Gulbrandsen, P., Lundqvist, C. and Russell, M.B., 2008. "Prevalence of secondary chronic headaches in a population-based

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

- sample of 30-44-year-old persons. The Akershus study of chronic headache”. *Cephalalgia*, 28(7), pp. 705-713.
3. Adams, D.H., Michael, J., Bacon, P.A., Howie, A.J., McConkey, B. and Adu, D., 1986. “Non-steroidal anti-inflammatory drugs and renal failure”. *The Lancet*, 327(8472), pp. 57-60.
 4. Agodoa, L.Y., Francis, M.E. and Eggers, P.W., 2008. “Association of analgesic use with prevalence of albuminuria and reduced GFR in US adults”. *American journal of kidney diseases*, 51(4), pp. 573-583.
 5. Ahmad, S.R., Kortepeter, C., Brinker, A., Chen, M. and Beitz, J., 2002. “Renal failure associated with the use of celecoxib and rofecoxib”. *Drug Safety*, 25(7), pp. 537-544.
 6. Alarcóan, G.S., Tracy, I.C. and Blackburn Jr, W.D., 1989. “Methotrexate in rheumatoid arthritis. Toxic effects as the major factor in limiting long-term treatment”. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 32(6), pp. 671-676.
 7. Allen, R.C., Petty, R.E., Lirenman, D.S., Malleson, P.N. and Laxer, R.M., 1986. “Renal papillary necrosis in children with chronic arthritis”. *American Journal of Diseases of Children*, 140(1), pp. 20-22.
 8. Andalib, S., Naeini, A.M., Garjani, A., Asl, N.A. and Abdollahi, A., 2011. “A comparative study pertaining to deleterious effects of diclofenac sodium and meloxicam on kidney tissue in rats”. *EXCLI journal*, 10, p. 149.
 9. Andalib, S., Naeini, A.M., Garjani, A., Asl, N.A. and Abdollahi, A., 2011. “A comparative study pertaining to deleterious effects of diclofenac sodium and meloxicam on kidney tissue in rats”. *EXCLI journal*, 10, p. 149.
 10. Andreucci, M., Faga, T., Pisani, A., Perticone, M. and Michael, A., 2017. “The ischemic/nephrotoxic acute kidney injury and the use of renal biomarkers in clinical practice”. *European Journal of Internal Medicine*, 39, pp. 1-8.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

11. Ariyurek, S.Y., Ozturk, O.G., Kibar, F., Ziyanoğlu Karacor, E.D. and Sahin, G., 2012. "Comparison of immunonephelometric and immunoturbidimetric methods for measuring beta 2-microglobulin: fit for purpose in routine clinical laboratories". *Biochem Anal Biochem*, 1(7), pp. 1-4.
12. Aronoff, G.R., 1992. "Therapeutic implications associated with renal studies of nabumetone". *The Journal of rheumatology. Supplement*, 36, pp. 25-31.
13. Aydin, G., Gökçimen, A., Öncü, M., Çicek, E., Karahan, N. and Gökalp, O., 2003. "Histopathologic changes in liver and renal tissues induced by different doses of diclofenac sodium in rats". *Turkish journal of veterinary and animal sciences*, 27(5), pp. 1131-1140.
14. Bach, P.H. and Thanh, N.T.K., 1998. "Renal papillary necrosis - 40 years on". *Toxicologic pathology*, 26(1), pp. 73-91.
15. Baker, W.L. and Folstad, J., 2003. "Cardiovascular effects of migraine therapy". *Progress in cardiovascular nursing*, 18(3), p. 151.
16. Bellei, E., Cuoghi, A., Monari, E., Bergamini, S., Fantoni, L.I., Zappaterra, M., Guerzoni, S., Bazzocchi, A., Tomasi, A. and Pini, L.A., 2012. "Proteomic analysis of urine in medication-overuse headache patients: possible relation with renal damages". *The journal of headache and pain*, 13(1), p. 45.
17. Bellei, E., Monari, E., Bergamini, S., Cuoghi, A., Tomasi, A., Guerzoni, S., Ciccicarese, M. and Pini, L.A., 2015. "Validation of potential candidate biomarkers of drug-induced nephrotoxicity and allodynia in medication-overuse headache". *The journal of headache and pain*, 16(1), p. 77.
18. Bellomo, R., Kellum, J.A. and Ronco, C., 2004. "Defining acute renal failure: physiological principles". *Intensive care medicine*, 30(1), pp. 33-37.
19. Bernard, A.M., Vyskocil, A.A., Mahieu, P. and Lauwerys, R.R., 1987. "Assessment of urinary retinol-binding protein as an index of proximal tubular injury". *Clinical chemistry*, 33(6), pp. 775-779.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

20. Bigal, M.E., Ashina, S., Burstein, R., Reed, M.L., Buse, D., Serrano, D. and Lipton, R.B., 2008. "Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: a population study". *Neurology*, 70(17), pp. 1525-1533.
21. Black, H.E., 1986. "Renal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs". *Toxicologic pathology*, 14 (1), pp. 83-90.
22. Blackshear, J.L., Napier, J.S., Davidman, M. and Stillman, M.T., 1985, February. "Renal complications of nonsteroidal antiinflammatory drugs: identification and monitoring of those at risk". In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 14, No. 3, pp. 163-175). WB Saunders.
23. Blaschuk, O., Burdzy, K. and Fritz, I.B., 1983. "Purification and characterization of a cell-aggregating factor (clusterin), the major glycoprotein in ram rete testis fluid". *Journal of Biological Chemistry*, 258(12), pp. 7714-7720.
24. Blau, J.N. and Dexter, S.L., 1981. "The site of pain origin during migraine attacks". *Cephalalgia*, 1(3), pp. 143-147.
25. Bökenkamp, A., Domanetzki, M., Zinck, R., Schumann, G., Byrd, D. and Brodehl, J., 1998. "Cystatin C—a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height". *Pediatrics*, 101(5), pp. 875-881.
26. Brater, D.C., 2002. "Renal effects of cyclooxygenase-2-selective inhibitors". *Journal of pain and symptom management*, 23(4), pp. S15-S20.
27. Burchardt, U., Peters, J.E., Neef, L., Thulin, H., Gründig, C.A. and Haschen, R.J., 1977. "Diagnostic value of urinary enzyme determination". *Zeitschrift für medizinische Laboratoriumsdiagnostik*, 18(3), pp. 190-212.
28. Burycz, T., Wiela-Hojeńska, A., Usnarska-Zubkiewicz, L., G³owacka, K., Orzechowska-Juzwenko, K. and Kuliczowski, K., 2007. "Busulfan treatment in patients before bone marrow transplantation and early indicators of renal tubular function". *Pharmacological Reports*, 59 (1), pp. 205-209.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

29. Buse, D.C., Manack, A., Serrano, D., Turkel, C. and Lipton, R.B., 2010. "Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers". *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(4), pp. 428-432.
30. Cady, R.K., Dodick, D.W., Levine, H.L., Schreiber, C.P., Eross, E.J., Setzen, M., Blumenthal, H.J., Lumry, W.R., Berman, G.D. and Durham, P.L., 2005, July. "Sinus headache: a neurology, otolaryngology, allergy, and primary care consensus on diagnosis and treatment". In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 80, No. 7, pp. 908-916). Elsevier.
31. Cassano, W.F., 1989. "Serious methotrexate toxicity caused by interaction with ibuprofen". *The American journal of pediatric hematology/oncology*, 11(4), pp.481-482.
32. Clive, D.M. and Stoff, J.S., 1984. "Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs". *New England journal of medicine*, 310(9), pp. 563-572.
33. Combe, B., Edno, L., Lafforgue, P., Bologna, C., Bernard, J.C., Acquaviva, P., Sany, J. and Bressolle, F., 1995. "Total and free methotrexate pharmacokinetics, with and without piroxicam, in rheumatoid arthritis patients". *Rheumatology*, 34(5), pp. 421-428.
34. Conti, M., Moutereau, S., Zater, M., Lallali, K., Durrbach, A., Manivet, P., Eschwege, P. and Loric, S., 2006. "Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction". *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 44(3), pp. 288-291.
35. Correa-Rotter, R.I.C.A.R.D.O., Ibarra-Rubio, M.E., Schwochau, G., Cruz, C., Silkensen, J.R., Pedraza-Chaverri, J., Chmielewski, D. and Rosenberg, M.E., 1998. "Induction of clusterin in tubules of nephrotic rats". *Journal of the American Society of Nephrology*, 9(1), pp. 33-37.
36. Cowland, J.B. and Borregaard, N., 1997. "Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans". *Genomics*, 45(1), pp. 17-23.
37. D'Amico, G. and Bazzi, C., 2003. "Urinary protein and enzyme excretion as markers of tubular damage". *Current opinion in nephrology and hypertension*, 12(6), pp. 639-643.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

38. Davies, P., 2012. "Medication overuse headache: a silent pandemic". *Pain*, 153(1), pp. 7-8.
39. Day, R.O., Graham, G.G., Williams, K.M., Champion, G.D. and de Jager, J., 1987. "Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs". *Pharmacology & therapeutics*, 33(2-3), pp. 383-433.
40. De Felice, M., Ossipov, M.H. and Porreca, F., 2011. "Persistent medication-induced neural adaptations, descending facilitation, and medication overuse headache". *Current opinion in neurology*, 24(3), p. 193.
41. De Felice, M., Ossipov, M.H. and Porreca, F., 2011. "Update on medication-overuse headache". *Current pain and headache reports*, 15(1), pp. 79-83.
42. Derry, S., Rabbie, R. and Moore, R.A., 2013. "Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults". *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).
43. Devarajan, P. and Barasch, J., Cincinnati Children s Hospital Medical Center and Columbia University of New York, 2005. "Method for the early detection of renal injury". U.S. Patent Application 11/096, 113.
44. Di Lorenzo, C., Di Lorenzo, G., Sances, G., Ghiotto, N., Guaschino, E., Grieco, G.S., Santorelli, F.M., Casali, C., Troisi, A., Siracusano, A. and Pierelli, F., 2009. "Drug consumption in medication overuse headache is influenced by brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism". *The journal of headache and pain*, 10 (5), p. 349.
45. Diener, H.C. and Limmroth, V., 2004. "Medication-overuse headache: a worldwide problem". *The Lancet Neurology*, 3(8), pp. 475-483.
46. Dixit, M., Doan, T., Kirschner, R. and Dixit, N., 2010. "Significant acute kidney injury due to non-steroidal anti-inflammatory drugs: inpatient setting". *Pharmaceuticals*, 3(4), pp. 1279-1285.
47. Drita Uzeiri Havziu. 2014., 'Nephrotoxicity of NSAIDs'. *Ss. Cyril and Methodius University, Skopje*.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

48. Dodick, D. and Silberstein, S., 2006. "Central sensitization theory of migraine: clinical implications". *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 46, pp. S182-S191.
49. du Cheyron, D., Daubin, C., Poggioli, J., Ramakers, M., Houillier, P., Charbonneau, P. and Paillard, M., 2003. "Urinary measurement of Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 (NHE3) protein as new marker of tubule injury in critically ill patients with ARF". *American journal of kidney diseases*, 42(3), pp. 497-506.
50. Ebersberger, A., Averbek, B., Messlinger, K. and Reeh, P.W., 1999. "Release of substance P, calcitonin gene-related peptide and prostaglandin E2 from rat dura mater encephali following electrical and chemical stimulation in vitro". *Neuroscience*, 89 (3), pp. 901-907.
51. Ejaz, P., Bhojani, K. and Joshi, V.R., 2004. "NSAIDs and kidney". *JAPI*, 52(632-640), p. 371.
52. El-Sheikh, A.A., Van Den Heuvel, J.J., Koenderink, J.B. and Russel, F.G., 2007. "Interaction of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with multidrug resistance protein (MRP) 2/ABCC2-and MRP4/ABCC4-mediated methotrexate transport". *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 320(1), pp. 229-235.
53. Fačkovcová, D., Kristova, V. and Kriška, M., 2000. "Renal damage induced by the treatment with non-opioid analgesics-theoretical assumption or clinical significance". *BRATISLAVA MEDICAL JOURNAL*, 10 1(8).
54. Fujihara, C.K., Antunes, G.R., Mattar, A.L., Andreoli, N., Avancini, D.M., Malheiros, C., Noronha, I.L. and Zatz, R., 2003. "Cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibition limits abnormal COX-2 expression and progressive injury in the remnant kidney". *Kidney international*, 64(6), pp. 2172-2181.
55. Furst, D.E., 1997, June. "Meloxicam: selective COX-2 inhibition in clinical practice". In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 26, pp. 21-27). WB Saunders.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

56. Garella, S.E.R.A.F.I.N.O. and Matarese, R.A., 1984. "Renal effects of prostaglandins and clinical adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents". *Medicine*, 63(3), pp. 165-181.
57. Gawde, S.R., Shetty, Y.C., Merchant, S., Kulkarni, U.J. and Nadkar, M.Y., 2013. "Drug Utilization Pattern and Cost Analysis in Rheumatoid Arthritis Patients—A Cross-Sectional Study in Tertiary Care Hospital, Mumbai". *Journal of Pharmaceutical Research International*, pp. 37-45.
58. Giffin, N.J., Ruggiero, L., Lipton, R.B., Silberstein, S.D., Tvedskov, J.F., Olesen, J., Altman, J., Goadsby, P.J. and Macrae, A., 2003. "Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study". *Neurology*, 60(6), pp. 935-940.
59. Goldblatt, M.W., 1933. "A depressor substance in seminal fluid". *J Soc Chem Ind*, 52, pp. 1056-1057.
60. Griffin, M.R., Yared, A. and Ray, W.A., 2000. "Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons". *American journal of epidemiology*, 151(5), pp.488-496.
61. Grönroos, M., 2008. "Treatment-related renal side-effects in pediatric cancer patients". *Annales Universitatis Turkuensis D* 824.
62. Guder, W.G. and Ross, B.D., 1984. "Enzyme distribution along the nephron". *Kidney international*, 26(2), pp. 101-111.
63. Gurocak, S., Ure, I., Cumaoglu, A., Gonul, I.I., Sen, I., Tan, O., Aricioglu, A. and Bozkirli, I., 2010. "Renal tissue damage after experimental pyelonephritis: role of antioxidants and selective cyclooxygenase-2 inhibitors". *Urology*, 76(2), pp.508-e1.
64. Hamed, H.M., El-Sherbini, S.A., Barakat, N.A., Farid, T.M. and Rasheed, E.A., 2013. "Serum cystatin C is a poor biomarker for diagnosing acute kidney injury in critically-ill children". *Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 17(2), p. 92.
65. Harris, R.C. and Breyer, M.D., 2006. "Update on cyclooxygenase-2 inhibitors". *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 1(2), pp. 236-245.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

66. Hassan, K., Khazim, K., Hassan, F. and Hassan, S., 2011. "Acute kidney injury associated with metamizole sodium ingestion". *Renal failure*, 33(5), pp.544-547.
67. Havziu, D.Y., Hiljadnikova-Bajro, M. and Panovska, T.K., 2015, December. "Monitoring of the renal function in Indometacin treated patients with rheumatoid arthritis". In *Book of abstracts" International Symposium at Faculty of Medical Sciences"* (Vol. 1, No. 1).
68. Hazard, E., Munakata, J., Bigal, M.E., Rupnow, M.F. and Lipton, R.B., 2009. "The burden of migraine in the United States: current and emerging perspectives on disease management and economic analysis". *Value in Health*, 12 (1), pp. 55-64.
69. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2004. "The international classification of headache disorders 2nd edition". *Cephalalgia*, 24, p. 131.
70. Hegazy, R., Alashhab, M. and Amin, M., 2011. "Cardiorenal effects of newer NSAIDs (Celecoxib) versus classic NSAIDs (Ibuprofen) in patients with arthritis". *Journal of toxicology*, 2011.
71. Herget-Rosenthal, S., Pietruck, F., Volbracht, L., Philipp, T. and Kribben, A., 2005. "Serum cystatin C--a superior marker of rapidly reduced glomerular filtration after uninephrectomy in kidney donors compared to creatinine". *Clinical nephrology*, 64(1), pp. 41-46.
72. Herget-Rosenthal, S., Poppen, D., Hüsing, J., Marggraf, G., Pietruck, F., Jakob, H.G., Philipp, T. and Kribben, A., 2004. "Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis". *Clinical chemistry*, 50 (3), pp. 552-558.
73. Herrera, R., Almaguer, M., Chipi, J., Martínez, O., Bacallao, J., Rodríguez, N., de la Caridad Abreu, M., Fariña, O. and del Carmen Roche, M., 2010. "Albuminuria as a marker of kidney and cardio-cerebral vascular damage. Isle of Youth Study (ISYS), Cuba". *MEDICC review*, 12(4), pp. 20-26.
74. Hinz, B., Cheremina, O. and Brune, K., 2008. "Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man". *The FASEB journal*, 22 (2), pp. 383-390.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

75. Huerta, C., Castellsague, J., Varas-Lorenzo, C. and Rodríguez, L.A.G., 2005. "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population". *American Journal of Kidney Diseases*, 45(3), pp. 531-539.
76. Ishioka, T., 1988. "Is tiaprofenic acid different from other NSAIDs with regard to effects on renal function in the elderly? ". *Drugs*, 35(1), pp. 95-100.
77. Jacobsen, L.M., Winsvold, B.S., Romundstad, S., Pripp, A.H., Holmen, J. and Zwart, J.A., 2013. "Urinary albumin excretion as a marker of endothelial dysfunction in migraine sufferers: the HUNT study, Norway". *BMJ open*, 3(8), p.e003268.
78. Johnson, R.J., Lanaspá, M.A. and Gaucher, E.A., 2011, September. "Uric acid: a danger signal from the RNA world that may have a role in the epidemic of obesity, metabolic syndrome, and cardiorenal disease: evolutionary considerations". In *Seminars in nephrology* (Vol. 31, No. 5, pp. 394-399). WB Saunders.
79. Kashani, K., Cheungpasitporn, W. and Ronco, C., 2017. "Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption". *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 55(8), pp. 1074-1089.
80. Kern, W., Braess, J., Kaufmann, C.C., Wilde, S., Schleyer, E. and Hiddemann, W., 2000. "Microalbuminuria during cisplatin therapy: relation with pharmacokinetics and implications for nephroprotection". *Anticancer research*, 20 (5C), pp. 3679-3688.
81. Kim, H., Xu, M., Lin, Y., Cousins, M.J., Eckstein, R.P., Jordan, V., Power, I. and Mather, L.E., 1999. "Renal dysfunction associated with the perioperative use of diclofenac". *Anesthesia & Analgesia*, 89 (4), p. 999.
82. Kim, S. and Joo, K.W., 2007. "Electrolyte and Acid-base disturbances associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs". *Electrolyte & Blood Pressure*, 5(2), pp. 116-125.
83. Kim, S. and Joo, K.W., 2007. "Electrolyte and Acid-base disturbances associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs". *Electrolyte & Blood Pressure*, 5(2), pp. 116-125.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

84. Kleinknecht, D., Landais, P. and Goldfarb, B., 1986. "Analgesic and non-steroidal anti-inflammatory drug-associated acute renal failure: a prospective collaborative study". *Clinical nephrology*, 25 (6), pp. 275-281.
85. Koppert, W., Frötsch, K., Huzurudin, N., Böswald, W., Griessinger, N., Weisbach, V., Schmieder, R.E. and Schüttler, J., 2006. "The effects of paracetamol and parecoxib on kidney function in elderly patients undergoing orthopedic surgery". *Anesthesia & Analgesia*, 103(5), pp. 1170-1176.
86. Koseki, Y., Terai, C., Moriguchi, M., Uesato, M. and Kamatani, N., 2001. "A prospective study of renal disease in patients with early rheumatoid arthritis". *Annals of the rheumatic diseases*, 60 (4), pp. 327-331.
87. Kurella, M., Bennett, W.M. and Chertow, G.M., 2003. "Analgesia in patients with ESRD: a review of available evidence". *American journal of kidney diseases*, 42(2), pp. 217-228.
88. Lafrance, J.P. and Miller, D.R., 2009. "Selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute kidney injury". *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 18(10), pp. 923-931.
89. Lance, J.W., 1982. "Mechanism and management of headache, 4th edn". London, Boston, Durban.
90. Le Hir, M., Dubach, U.C. and Schmidt, U., 1979. "Quantitative distribution of lysosomal hydrolases in the rat nephron". *Histochemistry*, 63(2), pp. 245-251.
91. Leslie, J.A. and Meldrum, K.K., 2008. "The role of interleukin-18 in renal injury". *Journal of Surgical Research*, 145(1), pp. 170-175.
92. Liangos, O., Perianayagam, M.C., Vaidya, V.S., Han, W.K., Wald, R., Tighiouart, H., MacKinnon, R.W., Li, L., Balakrishnan, V.S., Pereira, B.J. and Bonventre, J.V., 2007. "Urinary N-acetyl- β -(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure". *Journal of the American Society of Nephrology*, 18(3), pp. 904-912.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

93. Liangos, O., Tighiouart, H., Perianayagam, M. C., Kolyada, A., Han, W.K., Wald, R., Bonventre, J.V. and Jaber, B.L., 2009. "Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass". *Biomarkers*, 14(6), pp. 423-431.
94. Lipton, R.B., Bigal, M.E., Ashina, S., Burstein, R., Silberstein, S., Reed, M.L., Serrano, D., Stewart, W.F. and American Migraine Prevalence Prevention Advisory Group, 2008. "Cutaneous allodynia in the migraine population". *Annals of neurology*, 63 (2), pp. 148-158.
95. Lipton, R.B., Stewart, W.F. and Scher, A.I., 2001. "Epidemiology and economic impact of migraine". *Current medical research and opinion*, 17 (sup1), pp. s4-12.
96. Lucas, G.N.C., Leitão, A.C.C., Alencar, R.L., Xavier, R.M.F., Daher, E.D.F. and Silva Junior, G.B.D., 2019. "Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs". *Brazilian Journal of Nephrology*, 41 (1), pp. 124-130.
97. Luciano, R. and Perazella, M.A., 2017. "NSAIDs: Acute kidney injury (acute renal failure)". *Uptodate Waltham, MA*. <https://www.uptodate.com/contents/nsaids-acute-kidney-injury-acute-renal-failure>. Last update March.
98. Makris, K. and Spanou, L., 2016. "Acute kidney injury: diagnostic approaches and controversies". *The Clinical Biochemist Reviews*, 37 (4), p. 153.
99. Malik, A.R., Sultan, S., Turner, S.T. and Kullo, I.J., 2007. "Urinary albumin excretion is associated with impaired flow-and nitroglycerin-mediated brachial artery dilatation in hypertensive adults". *Journal of human hypertension*, 21 (3), pp. 231-238.
100. MANDEL, M.A., 1976. "The synergistic effect of salicylates on methotrexate toxicity". *Plastic and reconstructive surgery*, 57 (6), pp. 733-737.
101. Mangge, H., Liebmann, P., Tanil, H., Herrmann, J., Wagner, C., Gallistl, S., Schauenstein, K. and Erwa, W., 2000. "Cystatin C, an early indicator for incipient renal disease in rheumatoid arthritis". *Clinica chimica acta*, 300 (1-2), pp. 195-202.
102. Maruhn, D., 1976. "Rapid colorimetric assay of β -galactosidase and N-acetyl- β -glucosaminidase in human urine". *Clinica Chimica Acta*, 73 (3), pp. 453-461.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

103. Mazer, M. and Perrone, J., 2008. "Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management". *Journal of Medical Toxicology*, 4 (1), pp. 2-6.
104. McCullough, P.A., Bouchard, J., Waikar, S.S., Siew, E.D., Endre, Z.H., Goldstein, S.L., Koynar, J.L., Macedo, E., Doi, K., Di Somma, S. and Lewington, A., 2013. "Implementation of novel biomarkers in the diagnosis, prognosis, and management of acute kidney injury: executive summary from the tenth consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)". In *ADQI Consensus on AKI Biomarkers and Cardiorenal Syndromes* (Vol. 182, pp. 5-12). Karger Publishers.
105. Mehlsteibl, D., Schankin, C., Hering, P., Sostak, P. and Straube, A., 2011. "Anxiety disorders in headache patients in a specialised clinic: prevalence and symptoms in comparison to patients in a general neurological clinic". *The journal of headache and pain*, 12(3), pp. 323-329.
106. Meng, I.D., Dodick, D., Ossipov, M.H. and Porreca, F., 2011. "Pathophysiology of medication overuse headache: insights and hypotheses from preclinical studies". *Cephalalgia*, 31 (7), pp. 851-860.
107. Mishra, J., Dent, C., Tarabishi, R., Mitsnefes, M.M., Ma, Q., Kelly, C., Ruff, S.M., Zahedi, K., Shao, M., Bean, J. and Mori, K., 2005. "Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery". *The Lancet*, 365 (9466), pp. 1231-1238.
108. Mishra, J., Ma, Q., Prada, A., Mitsnefes, M., Zahedi, K., Yang, J., Barasch, J. and Devarajan, P., 2003. "Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury". *Journal of the American Society of Nephrology*, 14 (10), pp. 2534-2543.
109. Mishra, J., Mori, K., Ma, Q., Kelly, C., Yang, J., Mitsnefes, M., Barasch, J. and Devarajan, P., 2004. "Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin". *Journal of the American Society of Nephrology*, 15 (12), pp. 3073-3082.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

110. Mladenovic, V., Domljan, Z., Rozman, B., Jajic, I., Mihajlovic, D., Dordevic, J., Popovic, M., Dimitrijevic, M., Zivkovic, M., Campion, G. and Musikic, P., 1995. "Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis". *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 38 (11), pp. 1595-1603.
111. Morimatsu, M., 2004. "Classification of chronic headache". *JAPAN MEDICAL ASSOCIATION JOURNAL*, 47 (3), pp. 112-117.
112. Munjal, S. and Bennett, A., 2017. "Efficacy and safety of DFN-15, an oral liquid formulation of celecoxib, in adults with migraine: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study". *Neuropsychiatric disease and treatment*, 13, p. 2797.
113. Murray, M.D. and Brater, D.C., 1993. "Renal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs". *Annual review of pharmacology and toxicology*, 33(1), pp.435-465.
114. Negishi, K., Noiri, E., Sugaya, T., Li, S., Megyesi, J., Nagothu, K. and Portilla, D., 2007. "A role of liver fatty acid-binding protein in cisplatin-induced acute renal failure". *Kidney international*, 72 (3), pp. 348-358.
115. Negro, A. and Martelletti, P., 2011. "Chronic migraine plus medication overuse headache: two entities or not? ". *The journal of headache and pain*, 12 (6), pp. 593-601.
116. Ng, L.E., Halliwell, B. and Wong, K.P., 2008. "Nephrotoxic cell death by diclofenac and meloxicam". *Biochemical and biophysical research communications*, 369 (3), pp. 873-877.
117. Oates, J.A., FitzGerald, G.A., Branch, R.A., Jackson, E.K., Knapp, H.R. and Roberts, L.J., 1988. "Clinical implications of prostaglandin and thromboxane A2 formation". *New England Journal of Medicine*, 319 (11), pp. 689-698.
118. Ohlsson, S., Wieslander, J. and Segelmark, M., 2003. "Increased circulating levels of proteinase 3 in patients with anti-neutrophilic cytoplasmic autoantibodies-associated systemic vasculitis in remission". *Clinical & Experimental Immunology*, 131(3), pp. 528-535.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

119. Ojala, R., Ala-Houhala, M., Harmoinen, A.P., Luukkaala, T., Uotila, J. and Tammela, O., 2006. "Tubular proteinuria in pre-term and full-term infants". *Pediatric Nephrology*, 21(1), pp. 68-73.
120. Paemeleire, K., Crevits, L., Goadsby, P.J. and Kaube, H., 2006. "Practical management of medication-overuse headache". *Acta neurologica belgica*, 106(2), p.43.
121. Pannu, N. and Nadim, M.K., 2008. "An overview of drug-induced acute kidney injury". *Critical care medicine*, 36 (4), pp. S216-S223.
122. Pardutz, A. and Schoenen, J., 2010. "NSAIDs in the acute treatment of migraine: a review of clinical and experimental data". *Pharmaceuticals*, 3 (6), pp. 1966-1987.
123. Parikh, C.R., Abraham, E., Ancukiewicz, M. and Edelstein, C.L., 2005. "Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit". *Journal of the American Society of Nephrology*, 16 (10), pp. 3046-3052.
124. Parikh, C.R., Thiessen-Philbrook, H., Garg, A.X., Kadiyala, D., Shlipak, M.G., Koyner, J.L., Edelstein, C.L., Devarajan, P., Patel, U.D., Zappitelli, M. and Krawczeski, C.D., 2013. "Performance of kidney injury molecule-1 and liver fatty acid-binding protein and combined biomarkers of AKI after cardiac surgery". *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 8 (7), pp. 1079-1088.
125. Pathan, E., Gaitonde, S., Rajadhyaksha, S., Sule, A., Mittal, G. and Joshi, V.R., 2003. "A longitudinal study of serum creatinine levels in patients of rheumatoid arthritis on long term NSAID therapy". *JOURNAL-ASSOCIATION OF PHYSICIANS OF INDIA*, 51, pp. 1045-1051.
126. Pedersen, L.M., Nordin, H., Svensson, B. and Bliddal, H., 1995. "Microalbuminuria in patients with rheumatoid arthritis". *Annals of the rheumatic diseases*, 54(3), pp. 189-192.
127. Penders, J. and Delanghe, J.R., 2004. "Alpha 1-microglobulin: clinical laboratory aspects and applications". *Clinica chimica acta*, 346 (2), pp. 107-118.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

128. Perazella, M.A. and Tray, K., 2001. "Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a pattern of nephrotoxicity similar to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs". *The American journal of medicine*, 111 (1), pp. 64-67.
129. Perkins, S., 2002. "Studies of the chemopreventive efficacy and pharmacokinetics of curcumin in a murine model of colorectal cancer" (Doctoral dissertation, University of Leicester).
130. Perrin, A., Milano, G., Thyss, A., Cambon, P. and Schneider, M., 1990. "Biochemical and pharmacological consequences of the interaction between methotrexate and ketoprofen in the rabbit". *British journal of cancer*, 62 (5), pp. 736-741.
131. Porter, G.A., Norton, T.L. and Legg, V., 1999. "Using urinary biomarkers to evaluate renal effects of a Cox-2 NSAID in volunteers". *Renal failure*, 21 (3-4), pp. 311-317.
132. Pountos, I., Georgouli, T., Bird, H. and Giannoudis, P.V., 2011. "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prostaglandins, indications, and side effects". *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research*, 3, p. 19.
133. Quiralte, J., Blanco, C., Delgado, J., Ortega, N., Alcántara, M., Castillo, R., Anguita, J.L., de San Pedro, B.S. and Carrillo, T., 2007. "Challenge-based clinical patterns of 223 Spanish patients with nonsteroidal anti-inflammatory-drug-induced reactions". *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 17 (3), p. 182.
134. Raab, W.P., 1972. "Diagnostic value of urinary enzyme determinations". *Clinical Chemistry*, 18 (1), pp. 5-25.
135. Rahman, A., Segasothy, M., Samad, S.A., Zulfqar, A. and Rani, M., 1993. "Analgesic use and chronic renal disease in patients with headache". *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 33 (8), pp. 442-445.
136. Rauser, P., Stehlik, L., Proks, P., Srncic, R. and Necas, A., 2010. "Effect of seven-day administration of carprofen or meloxicam on renal function in clinically healthy miniature pigs". *Veterinarni Medicina*, 55 (9), pp. 438-444.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

137. Raz, A., 2002. "Is inhibition of cyclooxygenase required for the anti-tumorigenic effects of nonsteroidal, anti-inflammatory drugs (NSAIDs)?: in vitro versus in vivo results and the relevance for the prevention and treatment of cancer". *Biochemical pharmacology*, 63 (3), pp. 343-347.
138. Redondo, F.L., Bergon, E., Tinture, T., Miravalles, E.M. and Pascual, T., 1987. "Urinary enzyme activities in patients treated with gold and other antirheumatic drugs". *Clinical biochemistry*, 20 (5), pp. 343-347.
139. Rizvi, M.S. and Kashani, K.B., 2017. "Biomarkers for early detection of acute kidney injury". *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, 2 (3), pp. 386-399.
140. Rosalki, S.B. and Wilkinson, J.H., 1959. "Urinary lactic dehydrogenase in renal disease". *The Lancet*, 274 (7098), pp. 327-328.
141. Rossi, S., 2006. "Australian medicines handbook" (pp. 143-145). Sydney.
142. Rozen, T.D., Swanson, J.W., Stang, P.E., McDonnell, S.K. and Rocca, W.A., 1999. "Increasing incidence of medically recognized migraine headache in a United States population". *Neurology*, 53 (7), pp. 1468-1468.
143. Sakata, R.K. and Nunes, M.H.G., 2014. "Analgesics use for kidney failure". *Revista Dor*, 15(3), pp. 224-229.
144. Sampathkumar, K., Rajiv, A. and Sampathkumar, D., 2016. "Analgesic Nephropathy—A Painful Progression". *Clinical Medicine Insights: Urology*, 9, pp. CMU-S13179.
145. Sari, A., 2019. "Nephrotoxic Effects of Drugs". In *Poisoning in the Modern World*. IntechOpen.
146. Schaub, S., Wilkins, J.A., Antonovici, M., Krokhin, O., Weiler, T., Rush, D. and Nickerson, P., 2005. "Proteomic-based identification of cleaved urinary β 2-microglobulin as a potential marker for acute tubular injury in renal allografts". *American Journal of Transplantation*, 5 (4), pp. 729-738.
147. Schneider, V., Lévesque, L.E., Zhang, B., Hutchinson, T. and Brophy, J.M., 2006. "Association of selective and conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs with

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

- acute renal failure: a population-based, nested case-control analysis”. *American Journal of epidemiology*, 164 (9), pp. 881-889.
148. Schrier, R.W. and Henrich, W.L., 1984. “Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Caution Still Indicated”. *JAMA*, 251(10), pp. 1301-1302.
149. Schug, S., 2005. “Clinical pharmacology of non-opioid and opioid analgesics”. In *Pain 2005* (pp. 31-42). IASP Press.
150. Schuh-Hofer, S., Tayefeh, M., Reuter, U., Dirnagl, U. and Arnold, G., 2006. “Effects of parecoxib on plasma protein extravasation and c-fos expression in the rat”. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 46 (2), pp. 276-285.
151. Seager, J.M. and Hawkey, C.J., 2001. “Indigestion and non-steroidal anti-inflammatory drugs”. *Bmj*, 323 (7323), pp. 1236-1239.
152. Seideman, P. and Müller-Suur, R., 1993. “Renal effects of aspirin and low dose methotrexate in rheumatoid arthritis”. *Annals of the rheumatic diseases*, 52 (8), pp. 613-615.
153. Seideman, P. and Müller-Suur, R., 1993. “Renal effects of aspirin and low dose methotrexate in rheumatoid arthritis”. *Annals of the rheumatic diseases*, 52 (8), pp. 613-615.
154. Shao, X., Tian, L., Xu, W., Zhang, Z., Wang, C., Qi, C., Ni, Z. and Mou, S., 2014. “Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: a meta-analysis”. *PLoS One*, 9 (1).
155. Silberstein, S.D. and Lipton, R.B., 2001. “Chronic daily headache, including transformed migraine, chronic tension-type headache, and medication overuse”. *Wolff's headache and other head pain, 2001*, pp. 247-282.
156. Silberstein, S.D., Olesen, J., Bousser, M.G., Diener, H.C., Dodick, D., First, M., Goadsby, P.J., Göbel, H., Lainez, M.J.A., Lance, J.W. and Lipton, R.B., 2005. “The International Classification of Headache Disorders, (ICHD-II)—Revision of Criteria for 8.2 Medication-Overuse Headache”. *Cephalalgia*, 25 (6), pp. 460-465.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

157. Silkensen, J.R., Agarwal, A., Nath, K.A., Manivel, J.C. and Rosenberg, M.E., 1997. "Temporal induction of clusterin in cisplatin nephrotoxicity". *Journal of the American Society of Nephrology*, 8 (2), pp. 302-305.
158. Silverstein, F.E., Faich, G., Goldstein, J.L., Simon, L.S., Pincus, T., Whelton, A., Makuch, R., Eisen, G., Agrawal, N.M., Stenson, W.F. and Burr, A.M., 2000. "Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial". *Jama*, 284 (10), pp. 1247-1255.
159. Singh, R.R., Malaviya, A.N., Pandey, J.N. and Guleria, J.S., 1986. "Fatal interaction between methotrexate and naproxen". *The Lancet*, 327 (8494), p. 1390.
160. Sivaraj, R. and Umarani, S., 2018. "Diclofenac-induced biochemical changes in nephrotoxicity among male Albino rats". *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 7 (4), p. 640.
161. Solomon, D.H., Husni, M.E., Libby, P.A., Yeomans, N.D., Lincoff, A.M., Lüscher, T.F., Menon, V., Brennan, D.M., Wisniewski, L.M., Nissen, S.E. and Borer, J.S., 2017. "The risk of major NSAID toxicity with celecoxib, ibuprofen, or naproxen: a secondary analysis of the PRECISION trial". *The American journal of medicine*, 130 (12), pp. 1415-1422.
162. Soni, M., Patidar, K., Jain, S. and Jain, D., 2010. "Nephrotoxins: the main culprit of nephrotoxic injury". *Drug Invention Today*, 2 (2).
163. Spasovski, D., 2017. "Potency of Enzymes from Renal Tubules as Biotracers in Rheumatoid Arthritis Patients Treat With Most Used Antirheumatic Drugs". *Archives of Clinical and Biomedical Research*, 1 (1), pp. 20-31.
164. Spasovski, D., Arif Latifi, N. M., Calovski, J., Kafedziska, I., Božinovski, G., Percinkova, S., Slaninka-Micevska, M., Balkanov, T., Dejanova, B., Alabakovska, S. and Krstevska-Balkanov, S., 2013. "Symmetric dimethyl arginine and N-acetyl- β -D-glucosaminidase lysozimuria of proximal renal tubules as a target for nephrotoxicity in

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

- patients with rheumatoid arthritis treated with disease modifying antirheumatic drugs”. *Journal of nephropathology*, 2 (1), p. 36.
165. Spasovski, D., Gruev, T., Marina, N., Calovski, J., Percinkova, S., Osmani, B., Rajčevska, L., Cakalaroski, K., Sotirova, T., Balkanov, S. and Slaninka-Micevska, M., 2007. “The diagnostic value of N-acetyl- β -D-glucosaminidase and microalbumin concentrations in rheumatoid arthritis”. *Journal of Medical Biochemistry*, 26 (4), pp. 300-308.
166. Spasovski, D., Gruev, T., Marina, N., Calovski, J., Rajčevska, L., Perčinkova, S., Kafediska, I., Cakalaroski, K. and Slaninka-Micevska, M., 2008. “Alanine aminopeptidase, γ -glutamyl transferase and β 2-microglobulin as diagnostic markers in patients with rheumatoid arthritis”. *Journal of Medical Biochemistry*, 27 (1), pp. 59-63.
167. Stewart, C.F., Fleming, R.A., Germain, B.F., Seleznick, M.J. and Evans, W.E., 1991. “Aspirin alters methotrexate disposition in rheumatoid arthritis patients”. *Arthritis & Rheumatism*, 34 (12), pp. 1514-1520.
168. Stewart, W.F., Lipton, R.B., Celentano, D.D. and Reed, M.L., 1992. “Prevalence of migraine headache in the United States: relation to age, income, race, and other sociodemographic factors”. *Jama*, 267 (1), pp. 64-69.
169. Strassman, A.M., Raymond, S.A. and Burstein, R., 1996. “Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches”. *Nature*, 384 (6609), pp. 560-564.
170. Stürmer, T., Erb, A., Keller, F., Günther, K.P. and Brenner, H., 2001. “Determinants of impaired renal function with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the importance of half-life and other medications”. *The American journal of medicine*, 111 (7), pp. 521-527.
171. Suleyman, H., Demircan, B. and Karagoz, Y., 2007. “Anti-inflammatory and side effects of cyclo-oxygenase inhibitors”. *Pharmacological reports*, 59 (3), p. 247.
172. Susantitaphong, P., Siribamrungwong, M., Doi, K., Noiri, E., Terrin, N. and Jaber, B.L., 2013. “Performance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in acute

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

- kidney injury: a meta-analysis". *American journal of kidney diseases*, 61 (3), pp. 430-439.
173. Svendsen, K.B., Ellingsen, T., Bech, J.N., Pfeiffer-Jensen, M., Stengaard-Pedersen, K. and Pedersen, E.B., 2005. "Urinary excretion of α -GST and albumin in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate or other DMARDs alone or in combination with NSAIDs". *Scandinavian journal of rheumatology*, 34 (1), pp. 34-39.
174. Swan, G., Naidoo, V., Cuthbert, R., Green, R.E., Pain, D.J., Swarup, D., Prakash, V., Taggart, M., Bekker, L., Das, D. and Diekmann, J., 2006. "Removing the threat of diclofenac to critically endangered Asian vultures". *PLoS biology*, 4 (3).
175. Swan, S.K., Rudy, D.W., Lasseter, K.C., Ryan, C.F., Buechel, K.L., Lambrecht, L.J., Pinto, M.B., Dilzer, S.C., Obrda, O., Sundblad, K.J. and Gumbs, C.P., 2000. "Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet: a randomized, controlled trial". *Annals of internal medicine*, 133 (1), pp. 1-9.
176. Taber, S.S. and Pasko, D.A., 2008. "The epidemiology of drug-induced disorders: the kidney". *Expert opinion on drug safety*, 7(6), pp. 679-690.
177. Talaat, K.M., 2011. "Essam El Din Mahmoud Amin" (Doctoral dissertation, Zagazig University).
178. Tannenbaum, H., Davis, P., Russell, A.S., Atkinson, M.H., Maksymowych, W., Huang, S.H., Bell, M., Hawker, G.A., Juby, A., Vanner, S. and Sibley, J., 1996. "An evidence-based approach to prescribing NSAIDs in musculoskeletal disease: a Canadian consensus". Canadian NSAID Consensus Participants. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 155(1), p. 77.
179. Tepper, S.J., 2006. "Tailoring management strategies for the patient with menstrual migraine: focus on prevention and treatment". *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 46, pp. S62-S69.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

180. Thyss, A., Kubar, J., Milano, G., Namer, M. and Schneider, M., 1986. "Clinical and pharmacokinetic evidence of a life-threatening interaction between methotrexate and ketoprofen". *The Lancet*, 327 (8475), pp. 256-258.
181. Tillyer, C.R. and Rawal, Y., 1988. "An immunoturbidimetric method for the measurement of beta-2 microglobulin in serum and plasma on a centrifugal analyser". *Annals of clinical biochemistry*, 25 (1), pp. 67-72.
182. Tolkoff-Rubin, N.E., Rubin, R.H. and Bonventre, J.V., 1988. "Noninvasive renal diagnostic studies". *Clinics in laboratory medicine*, 8 (3), pp. 507-526.
183. Tracy, T.S., Worster, T., Bradley, J.D., Greene, P.K. and Brater, D.C., 1994. "Methotrexate disposition following concomitant administration of ketoprofen, piroxicam and flurbiprofen in patients with rheumatoid arthritis". *British journal of clinical pharmacology*, 37 (5), pp. 453-456.
184. Tulunay, F.C., 2000. "NSAIDs: behind the mechanisms of action". *Functional neurology*, 15, pp. 202-207.
185. Uchida, K. and Gotoh, A., 2002. "Measurement of cystatin-C and creatinine in urine". *Clinica chimica acta*, 323 (1-2), pp. 121-128.
186. Unsworth, J., Sturman, S., Lunec, J. and Blake, D.R., 1987. "Renal impairment associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs". *Annals of the rheumatic diseases*, 46 (3), pp. 233-236.
187. Vaidya, V.S., Ferguson, M.A. and Bonventre, J.V., 2008. "Biomarkers of acute kidney injury". *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 48, pp. 463-493.
188. Vucinic, V.M., 2002. "What is the future of methotrexate in sarcoidosis? A study and review". *Current opinion in pulmonary medicine*, 8(5), pp. 470-476.
189. Wagener, G., Jan, M., Kim, M., Mori, K., Barasch, J.M., Sladen, R.N. and Lee, H.T., 2006. "Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery". *ANESTHESIOLOGY-PHILADELPHIA THEN HAGERSTOWN-*, 105 (3), p. 485.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

190. Wai, Y.T. and Adu, D., 2012. "NSAID nephrotoxicity". *Rheumatology and the Kidney*, p. 353.
191. Wang, T., Yang, C.L., Abbiati, T., Schultheis, P.J., Shull, G.E., Giebisch, G. and Aronson, P.S., 1999. "Mechanism of proximal tubule bicarbonate absorption in NHE3 null mice". *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 277 (2), pp. F298-F302.
192. Waring, W.S. and Moonie, A., 2011. "Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury". *Clinical toxicology*, 49 (8), pp. 720-728.
193. Wasung, M.E., Chawla, L.S. and Madero, M., 2015. "Biomarkers of renal function, which and when?". *Clinica chimica acta*, 438, pp. 350-357.
194. Weir, M.R. and Froch, L., 2000. "Weighing the renal effects of NSAIDs and COX-2 inhibitors". *Clinical Dilemmas*, 1, pp. 3-12.
195. Weir, M.R., 2002. "Renal effects of nonselective NSAIDs and coxibs". *Cleveland Clinic journal of medicine*, 69 (1), pp. 53-58.
- Weng, S.C., Wu, C.L., Kor, C.T., Chiu, P.F., Wu, M.J., Chang, C.C. and Tarng, D.C., 2017. "Migraine and subsequent chronic kidney disease risk: a nationwide population-based cohort study". *BMJ open*, 7 (12), p. e018483.
196. Westhuyzen, J., Endre, Z.H., Reece, G., Reith, D.M., Saltissi, D. and Morgan, T.J., 2003. "Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit". *Nephrology Dialysis Transplantation*, 18 (3), pp. 543-551.
197. Whelton, A. and Watson, A.J., 1998. "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function". In *Clinical Nephrotoxins* (pp. 203-216). Springer, Dordrecht.
198. Whelton, A., 1999. "Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications". *The American journal of medicine*, 106 (5), pp. 13S-24S.
199. Whelton, A., Fort, J.G., Puma, J.A., Normandin, D., Bello, A.E., Verburg, K.M. and Success VI Study Group, 2001. "Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

- cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients”. *American journal of therapeutics*, 8(2), pp.85-95.
200. Whelton, A., Maurath, C.J., Verburg, K.M. and Geis, G.S., 2000. “Renal safety and tolerability of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor”. *American journal of therapeutics*, 7 (3), pp. 159-175.
201. Whelton, A., Schulman, G., Wallemark, C., Drower, E.J., Isakson, P.C., Verburg, K.M. and Geis, G.S., 2000. “Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly”. *Archives of Internal Medicine*, 160 (10), pp. 1465-1470.
202. Wiland, P., Swierkot, J. and Szechiński, J., 1997. “N-acetyl-beta-D-glucosaminidase urinary excretion as an early indicator of kidney dysfunction in rheumatoid arthritis patients on low-dose methotrexate treatment”. *British journal of rheumatology*, 36(1), pp. 59-63.
203. Wiland, P., Wiela-Hojeńska, A., Swierkot, J., Hurkacz, M., Orzechowska-Juzwenko, K. and Szechiński, J., 2003. “Renal tubular dysfunction in patients with rheumatoid arthritis starting with low dose of methotrexate”. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 110 (2), pp. 855-862.
204. Williamson, D.J. and Hargreaves, R.J., 2001. “Neurogenic inflammation in the context of migraine”. *Microscopy research and technique*, 53 (3), pp. 167-178.
205. Winkelmayer, W.C., Waikar, S.S., Mogun, H. and Solomon, D.H., 2008. “Nonselective and cyclooxygenase-2-selective NSAIDs and acute kidney injury”. *The American journal of medicine*, 121 (12), pp. 1092-1098.
206. Winter, J., 1993. “Nephrotoxicity with nonsteroidal anti-inflammatory drugs”. *The British Journal of General Practice*, 43 (368), p. 129.
207. World Medical Association, 2001. “World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects”. *Bulletin of the World Health Organization*, 79 (4), p. 373.
208. Yamamoto, S., Watanabe, B., Hiratake, J., Tanaka, R., Ohkita, M. and Matsumura, Y., 2011. “Preventive effect of GGsTop, a novel and selective γ -glutamyl

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

- transpeptidase inhibitor, on ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats”. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 339 (3), pp. 945-951.
209. Yang, G.Y., Lee, M.K., Bae, Y.C. and Ahn, D.K., 2009. “Intracisternal administration of COX inhibitors attenuates mechanical allodynia following compression of the trigeminal ganglion in rats”. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33(4), pp. 589-595.
210. Yasmeeen, T., Qureshi, G.S. and Perveen, S., 2007. “Adverse effects of diclofenac sodium on renal parenchyma of adult albino rats”. *JPMA*.
211. Yzeiri Havziu, D., Gjorgjeska, B., Cvetkovska, D., Bilali, S. and Nikolov, I., 2019. “Early detection of nephrotoxicity in patients with Medication-overuse headache (MOH)”. *Acta Medica Balkanica International Journal of Medical Science*, 4 (7-8), pp. 13-22.
212. Yzeiri Havziu, D., Gjorgjeska, B., Cvetkovska, D., Bilali, S. and Nikolov, I., 2018. “Monitoring of renal function in patients with Medication-overuse headache (MOH)”.
213. Yzeiri Havziu, D., Gjorgjeska, B., Miftari, V., Alili Idrizi, E., Alija, G. and Haxhiu-Zaimi, A., 2019. “Comparison of the adverse renal effects of Ketoprofen and Piroxicam in patients with headaches”.
214. Yzeiri Havziu, D., Hiljadnikova-Bajro, M., Kadifkova Panovska, T. and Gjorgjeska, B., 2018. “Nephrotoxicity of NSAIDs and MTX”. *ACTA MEDICA BALKANICA*, 3 (5), pp. 13-18.
215. Zafirovska, K.G., Bogdanovska, S.V., Marina, N., Gruev, T. and Lozančde, L., 1993. “Urinary excretion of three specific renal tubular enzymes in patients treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)”. *Renal failure*, 15 (1), pp. 51-54.
216. Zhang, X., Donnan, P.T., Bell, S. and Guthrie, B., 2017. “Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis”. *BMC nephrology*, 18 (1), p. 256.

МОНИТОРИНГ НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ХРОНИЧНО ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО НЕСТЕРОИДНИ
АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ