
MONITORING OF THE RENAL FUNCTION IN PIROXICAM TREATED PATIENTS WITH HEADACHE

Drita Yzeiri Havziu

Faculty of Medical Sciences-State University of Tetovo, N. Macedonia, drita.havziu@unite.edu.mk;

Biljana Gjorgjeska

Faculty of Medical Sciences -State University Goce Delcev, Shtip, N. Macedonia,
biljana.gorgeska@ugd.edu.mk

Edita Alili Idrizi

Faculty of Medical Sciences-State University of Tetovo, Macedonia, edita.alili@unite.edu.mk ;

Gjylaj Alija

Faculty of Medical Sciences-State University of Tetovo, N. Macedonia, gjylaj.aliya@unite.edu.mk;

Sihana Lika

Faculty of Medical Sciences-State University of Tetovo, N. Macedonia, sihana.alika@unite.edu.mk;

Merita Dauti

Faculty of Medical Sciences-State University of Tetovo, N. Macedonia, merita.dauti@unite.edu.mk

Abstract: Despite introducing more than three decades ago a new class of migraine-specific drugs with superior efficacy, triptans, NSAIDs remain the most commonly used therapies for migraine attack. Inhibition of NSAID-mediated prostaglandin synthesis prevents neurogen-mediated inflammation in the trigeminal-vascular system and reduces pain, but is also mediated through inhibition of prostaglandin synthesis by non-specific blocking cyclooxygenase, leading to vasoconstriction and reversible mild renal failure. When undetected, this can lead to acute kidney injury (AKI). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are considered one of the most nephrotoxic drugs. The purpose of this study was to evaluate the reversibility of nephrotoxicity in patients treated with Piroxicam with migraine-cephalea.

We used venous blood and urine from 12 patients with a mean age of 42.047 ± 7.41 , with headaches >15 days per month, were evaluated during treatment with Piroxicam 20 mg and again after a 40-day break without treatment. The presented results represent the mean of three measurements, under identical conditions and compared with reference values for each parameter. Besides conventional markers of renal function (serum/urine creatinin determined by Jaffe methods, enzymatic assay for urea in serum), we used nephelometry by β_2 Microglobulin (β_2 M) and photoelectric colorimetry for microalbuminuria in urine, to monitor glomerular and tubular functioning. Present or past history of kidney disease was considered an exclusion criteria for enrollment in the study.

Based on the results, it is observed that patients treated with Piroxicam after 40 days without treatment had decreased values of all parameters analyzed, but significant decrease was confirmed for serum urea level by $p = 0.007$, creatinine $p = 0.024$, sodium $p = 0.032$, potassium $p = 0.008$, chlorides in serum $p = 0.043$, microalbuminuria $p = 0.043$ and β_2 M for $p = 0.002$.

Reversible renal impairment is present at glomerular and tubular levels. The changes occurred were completely reversible after discontinuation of treatment, indicating that the reversible changes were due to nephrotoxic agents, not to the complication of the disease, but, after the rise of particular biomarkers, we can use them as early signals of nephrotoxicity. The safety level of Piroxicam 20 mg for chronic nephrotoxicity at therapeutic doses is high, as the recorded changes are reversible and after discontinuation of treatment, the condition is normalized. Continuous monitoring of patients is required.

Keywords: Biomarkers, Nephrotoxicity, Nonsteroidal antiinflammatory drugs, migrena.

СЛЕДЕЊЕ НА БУБРЕЖНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ГЛАВОБОЛКА ТРЕТИРАНИ СО ПИРОКСИКАМ

Дрита Узеири Хавзиу

Факултет за Медицински Науки-Државен Универзитет во Тетово, Северна Македонија,
drita.havziu@unite.edu.mk

Билјана Ѓорѓеска

Медицински факултет - Универзитет „Гоце Делчев, Штип, Република Северна Македонија,
biljana.gorgeska@ugd.edu.mk

Едита Алили Идризи

Факултет за Медицински Науки-Државен Универзитет во Тетово, Северна Македонија,
edita.alili@unite.edu.mk

Ѓулај Алија

Факултет за Медицински Науки-Државен Универзитет во Тетово, Северна Македонија,
gjylaj.aliya@unite.edu.mk

Сихана Лика

Факултет за Медицински Науки-Државен Универзитет во Тетово, Северна Македонија,
sihana.alika@unite.edu.mk

Мерита Даути

Факултет за Медицински Науки-Државен Универзитет во Тетово, Северна Македонија,
merita.dauti@unite.edu.mk

Абстракт: И покрај воведувањето пред повеќе од три децении нова класа на мигрена специфични лекови со супериорна ефикасност, триптаните, NSAIDs остануваат најчесто користените терапии при нападот на мигрена. Инхибиција на синтезата на простагландини посредувано од NSAID го спречува неурогеното посредувано воспаление во тригеминоваскуларниот систем и ја намалува болката. Истовремено преку неспецифичното блокирање на циклоксигеназа доведува до инхибиција на синтезата на простагландините, што доведува до континуирана вазоконстрикција и реверзибилно благо бубрежно оштетување при хиперфузија. Ако не се детектира, ова може да доведе до акутна повреда на бубрезите (AKI). Нестероидните антиинфламаторни лекови (NSAIDs) се сметаат за едни од најнефротоксичните лекови. Целта на оваа студија беше да се процени реверзибилноста на нефротоксичноста кај пациенти со мигрена-цефалеа третирани со Пироксикам.

Користевме венска крв и урина од 12 пациенти со цефалеа-мигрена со просечна возраст од $42.047 \pm 7,41$, со главоболки повеќе од 15 дена месечно. Пациентите беа евалуирани при терапија со Piroxicam од 20 mg и повторно после 40 дневна пауза без терапија. Презентираните резултати претставуваат средна вредност од три извршени мерења, под идентични услови и беа споредени во однос на референтните вредности на секој параметар. За следење на гломеруларното и тубуларното функционирање, покрај конвенционалните маркери на бубрежна функција (серум / урина креатинин утврдени со Jaffe-ова методи, ензимска анализа за уреа во серум, Јон селективни електроди за електролити во серум, Урка метода за мокрачна киселина), користевме и нефелометрија за $\beta 2$ микроглобулин ($\beta 2$ M) и фотоелектрична колориметрија за микроалбуминурија. Секоја историја на заболувања на бубрезите беше критериум за исклучување од студијата.

Врз снова на добиените резултати се забележува дека пациентите третирани со Piroxicam, по 40 дена без терапија имаат намалени вредности на сите анализирани параметри, но сигнификантно намалување се потврди за серумското ниво на уреа за $p=0.007$, креатинин $p=0.024$, натриум $p=0.032$, калиум $p=0.008$, и хлориди во серум $p=0.043$, и вредностите на микроалбуминурија $p=0.043$, и на $\beta 2$ M за $p=0.002$.

Заклучуваме дека е присутно реверзибилно ренално оштетување на гломеруларно и тубуларно ниво. Настанатите промени биле комплетно реверзибилни после прекинувањето на терапијата, што укажува дека настанатите реверзибилни промени биле од нефротоксичните агенси, не е од компликацијата на самата болест, но, порастот на одредени биомаркери, можеме да ги користиме како рани сигнали за нефротоксичност. Степенот на безбедност на Piroxicam 20 mg при хронична употреба во терапевтски дози во однос на нефротоксичност е на високо ниво, бидејќи евидентираните промени се реверзибилни и по прекинување на терапијата, состојбата се нормализира. Потребно е континуирано следење на пациентите.

Клучни зборови: Биомаркери, Нефротоксичност, Нестероидни антиинфламаторни лекови, мигрена

1. ВОВЕД

Главоболката е една од најчестите симптоми кај општата популација, како и во медицинската пракса во светот со преваленција од 8% кај мажи 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 во САД, а нејзината распространетост се движи помеѓу 12% и 20% во различни земји во светот. 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 злоупотреба¹. И покрај многубројните позитивни ефекти, сепак, NSAID не ги исполнуваат

очекуваните резултати. Последниве години, голем број студии докажале дека користењето на NSAID покажува одредени несакани ефекти, од кои 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 NSAID²

Инхибиција на синтезата на простагландини посредувано од NSAID го спречува неурогеното посредувано воспаление во тригеминоваскуларниот систем и ја намалува болката. Истовремено преку неспецифичното блокирање на циклоксигеназа доведува до инхибиција на синтезата на простагландините, што доведува до континуирана вазоконстрикција и реверзибилно благо бубрежно оштетување при хипоперфузија. Ако не се детектира, ова може да доведе до акутна повреда на бубрезите (AKI). Нестероидните антиинфламаторни лекови (NSAIDs) се сметаат заедни од најнефротоксичните лекови. NSAID предизвикуваат хиперенинемија и хипоалдостеронизам, намален проток во дисталните тубули со зголемена реасорпција 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 хиперкалиемија и хипонатремија^{3,2}. Релативно висока е инциденцијата на поврзаноста на NSAID и реналните оштетувања. Kamal Hassan et al., рапортирале 11 возрасни пациенти со AKI како резултат од инхибиција на Metamizol Natrium⁴. Indomethacin е NSAID кој најмногу го намалува гломеруларна филтрациона рата-ГФР. Naproxen, Diclofenac, Piroxicam и Ibuprofen имаат средно дејство. Aspirin е NSAID најмалку што делува во ГФР.

Процесот на *Акутно бубрежно оштетување* (AKI) е поделен во различни реверзибилни 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)^{5,2}. Последниве студии покажаа дека NSAIDs може да предизвика неколку различни форми на бубрежните оштетувања вклучувајќи ги и хемодинамичките посредувани акутни бубрежни оштетувања (AKI); електролититна и ацидо-базни нарушувања; акутен интерстицијален нефритис (AIN), кој може да биде придружуван од нефротски синдром и папиларна некроза⁶.

Реверзибилна бубрежна инсуфициенција од хемодинамичен аспект (хемодинамичен AKI) е најчеста компликација на ниво на бубрезите предизвикана од NSAIDs 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 предиспозиција за нефротоксичност. Најчесто е комплетно реверзибилна, за 24 часа по прекилот на терапијата со NSAID. Indomethacin почесто е поврзан со зголемен ризик за AKI, Aspirin во терапевтски дози и Acetaminophen не предизвикуваат AKI. Naproxen, Diclofenac, Piroxicam и Ibuprofen се покажале како средни (помеѓу Aspirin и Indomethacin) во нивниот релативен капацитет за појава на акутните бубрежни нарушувања^{7,2}. Ако не се детектират, ова може да доведе до посериозни ирреверзибилни бубрежни оштетувања. Целта на оваа студија беше да се процени реверзибилноста на нефротоксичноста кај пациенти со мигрена-цефалеа третирани со Piroxicam.

2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЕН ДЕЛ

2.1 Материјал за анализа

За предвидените испитувања е користена урина и венска крв од 12 од случајно избрани пациенти на Клинички центар-неврологија-Тетово (Полошки регион РСМ), со хронична главоболка - мигрена, со нормална функција на бубрезите со просечна возраст од $42,047 \pm 7.41$. Пациентите имале главоболка >15 дена во месецот, третирани со капсули Piroxicam 20 mg >5 до 10 години, при мигренозни напади со фреквенци помалку од 15 дена во месецот. Кај сите испитаници анализите се мерени во текот на 14 месеци, а дополнително по еден месец до 40 дена пауза без никаква терапија направено е уште едно мерење. Презентираните резултати претставуваат средна вредност од три извршени мерења, и беа споредени според референтните вредности. Пациентите вклучени во студијата биле информирани за начинот на спроведување и целта на истражувањето пред да дадат писмена согласност. Исто така, од нив беше побарано да не користат други лекови пред испитувањето. Пациентите со 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-Штип⁸.

Како примерок за анализа користени се по 5 ml венска крв собрани без антикуагуланс 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 параметри².

За одредување и специфични протеини (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 ².

Уреа во серум - уреата хидролизира под дејство на ензимот уреаза, настанатиот амонијак (NH₃) 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 апсорбацијата поради оксидацијата на редуцираниот NADH е право пропорционален на ослободениот NH₃ од уреа. Се мери со користење на бранова должина од 340, 383nm ⁹.

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 прати со мерење на промена на апсорбација низ одредено време на бранова должина од 510 nm (Dimension Rx1) ⁹

Urea serum, the enzymatic-urea hydrolysis under the influence of the urease enzyme, the formed ammonia (NH₃) reacts with the catalytic effect of the GLDH (Flex Reagent Cartridge), α -KG (Flex Reagent Cartridge) and NADH (Flex Reagent Cartridge). As a result of the reaction, glutamic acid and NAD are formed. The decrease in absorbance due to the reduced NADH oxidation is proportional to the release of the urea NH₃. Measured at a value of 340, 383nm (Dimension Rx1) ⁹.

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 право пропорционална на концентрацијата на електролитите во серумот.

За определување на уринарниот албумин, микроалбуминурија користевме визуелен тест за испитување на урината со ленти во Combilyzer 13 - тест кој се заснова на прегледи на албуми. Сулфанофталеин "протеинска грешка" принцип на индикаторот, што е предизвикано од присуство на висока чувствителност на албумин. Полињата во боја одговараат на следниве вредности: 10, 30, 80 и 150 mg / l уринарен албумин.

3. СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА РЕЗУЛТАТИ

Обработката на статистичките податоци беше извршена во SPSS for Windows 23. Разликите помеѓу варијантите од пациенти кои користеа Piroxicam пациентите кои не било третиран со било какава терапија, се пресметани со ^ap (Student t-test), ^bp (Mann-Whitney test). За статистички сигнификантни беа земени вредностите на $p < 0.05$.

4. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

За да се потврди реверзибилноста на утврдените промени во гломури 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 1.

Табела 1. Вредностите на биохемиски параметри и специфични биомаркери кај пациентите третиран со капсули Piroxicam од 20 mg, мониторирањето на нивната ренална состојба, при терапија и после 40 дневна пауза од секојдневна употреба.

Варијабла	Piroxicam	Дескриптивна статистика		p-вредност
		mean \pm SD	median (IQR)	
Urea (серум)	пред th по th		4.4(3.725 – 4.75) 3.5(2.5 – 4.6)	^b p=0.007 sig
Creatinin (серум)	пред th по th	68.33 \pm 10.9 61.17 \pm 6.9		^a p=0.024 sig
Acid ureic (серум)	пред th по th		267(233 – 279.5) 233(220.5 – 273)	^b p=0.059 ns
Creatinin (урина)	пред th по th	исти вредности		
Natrium (серум)	пред th по th	139.50 \pm 1.8 138.75 \pm 1.7		^a p=0.032 sig
Kalium (серум)	пред th	4.33 \pm 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)

Врз снова на добиените резултати од Табела1. 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 mikroglobulin (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 реверзибилно ренално оштетување на гломеруларно и тубуларно ниво, каде состојбата се нормализира после 40 дена без терапија. Настанатите промени биле комплетно реверзибилни после прекинувањето на терапијата, што укажува дека настанатите реверзибилни промени биле од нефротоксичните агенси, а не од компликацијата на самата болест, која што е спротивно е докажано според Malik A¹⁰, кој рапортирал дека присуството на субклиничките зголемувања на 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 NSAID^{11 12}. Koppert и соработниците¹³ 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, α1M, 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.

5. ЗАКЛУЧОК

Присутно е реверзибилно ренално оштетување на гломеруларно и тубуларно ниво. Настанатите промени биле комплетно реверзибилни после прекинувањето на терапијата, што укажува дека настанатите реверзибилни промени биле од нефротоксичните агенси, не е од компликацијата на самата болест, така што порастот на одредени биомаркери, можеме да ги користиме како рани сигнали за нефротоксичност. Степенот на безбедност на Piroxicam 20 mg при хронична употреба во терапевтски дози во однос на нефротоксичност е висок, бидејќи евидентираните промени се реверзибилни и по прекинување на терапијата, состојбата се нормализира. Потребно е континуирано следење на пациентите.

ЛИТЕРАТУРА

- Azade, S. (2019). Nephrotoxic Effects of Drugs. DOI:10.5772/intechopen.83644
- Andreucci, M., Faga, T., Pisani, A., et al. (2017). The ischemic/ nephrotoxic acute kidney injury and the use of renal biomarkers in clinical practice. *European Journal of Internal Medicine.*;39:1-8.
- Hassan, K., Khazim, K., Hassan F., & Hassan, S. (2011). *Acute Kidney Injury Associated with Metamizole Sodium Ingestion*, *Renal Failure*, 33:5, 544-547, DOI: 10.3109/0886022X.2011.569107
- Koppert, W., Frotsch, K. et al. (2006). *The Effects of Paracetamol and Parecoxib on Kidney Function in elderly Patients Undergoing Orthopedic Surgery*. *Anesth Analg*; 103:1170-6.
- Lucas, G.N.C., Leitão, A.C.C., Alencar, R.L., Xavier, R.M.F., Daher, E.F., Silva, G.B.D. (2019). Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol* ;41(1):124–130. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2018-0107
- Luciano, R., & Perazella, M.A. (2019). NSAIDs: Acute kidney injury (acute renal failure). MD.FACP. *Nephrology and Hypertension Peer Reviewers*

- Malik, A., Sultan, S., Turner, S., et al. (2007). Urinary albumin excretion associated with impaired flow- and nitroglycerin-mediated brachial; 21:231–8.
- Pedersen, L.M., Nordin, H., Svensson, B., Bliddal, H. (1995). *Microalbuminuria in patients with rheumatoid arthritis*. Annals of the Rheumatic Diseases; 54: 189-192.
- Rothrock, J.F. (2011). Editor-in-Chief, Headache. Director, Headache Treatment and Research Center. University of Alabama. Birmingham, AL, USA.
- Uzeiri, Havziu, D. (2014). Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Faculty of Pharmacy – University Ss. Cyril and Methodiu - Skopje
- Uzeiri Havziu, D., Gjorgjeska, B., Cvetkovska, D., Bilalli, S., Nikolov, I. (2019). Early detection of Nephrotoxicity in patients with Medication Overuse Headaches (MOH) Vol. 4.No. 7-8, 2019. Pages: 13 – 22
- Whelton, A., Maurath, C.J. et al. (2000). *Renal safety and tolerability of celecoxib, a novel cyclo-oxygenase-2 inhibitor*. Am J Ther; 7:151-152.
- WMA-World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA 2000; 284:3043-3045.