

*С.С. Постников, А.Н. Грацианская, М.Н. Костылева*

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК

Кафедра клинической фармакологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ,  
Российская детская клиническая больница, Москва, РФ

**В статье представлена современная информация о различных лекарственных поражениях почек (ЛПП): классификация, факторы риска со стороны пациента и связанные с лекарственным средством (ЛС), различные варианты – гломерулопатии, тубулопатии, поражение интерстиция, критерии причастности ЛС к нефропатии, профилактика ЛПП.**

**Ключевые слова:** лекарственные средства, лекарственное поражение почек, факторы риска, профилактика.

*S.S. Postnikov, A.N. Gratsianskaya, M.N. Kostyleva*

## DRUG-INDUCED KIDNEY INJURY

Clinical Pharmacology Department, Pirogov Russian National Research Medical University,  
Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

**The article presents current information about various medicinal kidneys lesions (MKL): classification, risk factors on the patient's part and medicine associated, different variants – glomerulopathy, tubulopathy, interstitial lesion, criteria of drug involvement in nephropathy, MLK prevention.**

**Keywords:** medicines, medicinal kidney lesion, risk factors, prevention.

Лекарственные поражения почек (ЛПП) – это различные по степени тяжести и последствий повреждения структур почки, причиной которых стали лекарственные средства (ЛС).

Еще в 1973 г. считалось [1], что не менее 10% почечной патологии обусловлено ЛС. Не трудно предположить, что в связи с ростом с тех пор лекарственного рынка и агрессивности лечения эта частота в настоящее время должна быть существенно выше. Так, в 2008 г., по данным [2], уже около 20% острой почечной недостаточности (ОПН) на амбулаторном и госпитальном этапах было обусловлено ЛС.

Однако в отличие от госпитальной практики, где поражения почек носят почти исключительно ятрогенный характер, на амбулаторном этапе наряду с врачебными ошибками большую роль у детей младшего возраста в возникновении нефропатий играют случайные отравления ЛС (32,7%). У подростков 12–17 лет преобладают преднамеренные отравления (прежде всего психотропными препаратами) с суицидальной

целью (30,7%), связанная с этим нефротоксичность, а также прием алкоголя (11,5%) и употребление наркотиков (19,3%). В этиологии отравлений у детей, кроме упомянутых средств, были отмечены также анальгин и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – аспирин, кеторол, нимесулид, а также цитостатики, антибиотики (гентамицин), витамины, смесь ЛС, холинолитики, препараты железа, эналаприл. Преобладающими формами поражения почек были тубулопатии, тубулоинтерстициальный нефрит и нефротический синдром [3].

### Классификация ЛПП

Лекарственные нефропатии обычно подразделяют по их преимущественной локализации (структурный принцип) – поражение клубочков, канальцев, интерстиция, сосудов. При этом не всегда можно отметить строгую «привязку» какого-либо ЛС к определенной структуре нефрона, т.е. одно и то же ЛС может индуцировать поражение различных его отделов.

#### Контактная информация:

**Постников Сергей Сергеевич** – д.м.н., проф. каф. клинической фармакологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ  
**Адрес:** Россия, 117997, г. Москва, Ленинский пр-кт, 117/4  
**Тел.:** (495) 936-90-28, **E-mail:** clinpharm@rambler.ru  
Статья поступила 18.05.15,  
принята к печати 28.12.15.

#### Contact Information:

**Postnikov Sergei Sergeevich** – MD., prof. of Clinical Pharmacology Department, Pirogov Russian National Research Medical University  
**Address:** Russia, 117997, Moscow, Leninsky prospect, 117/4  
**Tel.:** (495) 936-90-28, **E-mail:** clinpharm@rambler.ru  
Received on May 18, 2015,  
submitted for publication on Dec. 28, 2015.

Деление ЛППП по течению процесса на острое и хроническое отчасти условно, так как, например, острые формы ЛППП, вызываемые такими известными нефротоксическими средствами, как НПВП, аминогликозиды (АМГ), амфотерицин В, блокаторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус), могут со временем принимать хроническое течение.

По механизму развития ЛППП могут быть результатом прямого токсического действия препарата (как правило, дозозависимое), аллергической (идиосинкратической) реакции – дозозависимой, гемодинамических нарушений и развития обструктивной нефропатии с отложением кристаллов ЛС в просвете канальцев.

Кроме того, механизмы ЛППП нужно разделить на те, с которыми связан непосредственный нефротоксичный эффект, и на те, действие которых поначалу разворачивается за пределами почек (непрямой, внепочечный механизм).

#### Факторы риска нефротоксичности

Их следует разделить на риски, связанные с пациентом и обусловленные природой препарата.

##### Факторы риска, относящиеся к пациенту

1. Полярные возрастные группы: дети раннего возраста с их незрелыми и, казалось бы, легко ранимыми структурами и пожилые пациенты с их инволютивными изменениями.

Однако здесь нужно оговориться. С одной стороны, неонатальный возраст должен располагать к развитию лекарственной нефротоксичности и она тем более вероятна и значима, чем больше степень недоношенности. Вместе с тем многими исследователями отмечается, что повреждение почек, вызванное антибиотиками (АБ), особенно АМГ и ванкомицином, встречается реже и протекает менее тяжело у новорожденных, чем у старших детей и взрослых. Объяснение этому, казалось бы, парадоксальному феномену находят именно в незрелости почечных структур и, следовательно, меньшему захвату ксенобиотиков проксимальными канальцами и меньшей их чувствительности к нефротоксинам [4].

2. Наличие острого или хронического заболевания, а также микро- или макроаномалии почек повышают вероятность ЛППП. Однако присоединение лекарственного поражения нередко остается нераспознанным, поскольку трактуется как обострение основного заболевания.

3. Почки имеют самый высокий уровень органного кровотока, получая свыше 25% сердечного выброса, что создает угрозу нефротоксичности ЛС, которые выводятся преимущественно ренальным путем и применяются длительное время или в больших дозах. При снижении перфузии почек (хроническая сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь, сахарный диабет) или в условиях гиповолемии (упорная рвота, длительная диарея, агрессивный диурез) вероятность повреждения почек ЛС усиливается.

Кроме того, высокая биологическая активность клеточных элементов почки обуславливает их довольно значительную ранимость, в т.ч. ЛС [5].

4. Гипоальбуминемия вследствие заболевания печени и, как результат, высокий плазменный уровень свободной фракции нефротоксикантов.

Низкий ферментативный статус печени (например, сниженный уровень глутатиона) не дает возможности обезвреживать токсический метаболит парацетамола – N-ацетилбензохинонимин (N-АБХ).

5. Беременность. По данным [6], 63% беременных страдают латентной формой гломеруло-нефрита или пиелонефрита. Но даже у здоровых беременных вследствие гормональной перестройки наблюдается атония лоханок и мочеточников (больше справа) со стазом мочи и рефлюксом, а значит кумуляцией ЛС в почках при необходимости лечения. Усилить парез мочеточников, по мнению [1], может применение ампициллина.

##### Факторы риска, связанные с препаратом

1. Безусловно, богатое кровоснабжение почек как бы открывает доступ к ее структурам нефротоксичным ЛС. Но многое определяет и природа ЛС. Так, причиной развития ОПН в 40–45% случаев являются АМГ. У ванкомицина, выводящегося, как и АМГ, с помощью клубочковой фильтрации (80–90% в неизменном виде), эта частота составляет 6–30% (18%), а циклоспорин, у которого почечный клиренс всего 6% (в основном в виде метаболитов и лишь 0,1% в неизменном виде), вызывал хроническое повреждение почек тоже в 18% случаев [7, 8].

Но и в внутри группы АМГ нефротоксичность неодинакова. По химической структуре эти АБ являются органическими основаниями с катионными группами и, по-видимому, их количество коррелирует со степенью нефротоксичности. Число этих групп наименьшее у амикацина, отсюда и меньшая его повреждающая способность [1].

2. Доза препарата. Дозозависимая нефротоксичность отмечена, например, у витамина С (>1 г/день), тетрациклина (>2 г/день) и метотрексата (>1 г/м<sup>2</sup>). Вот почему лечение последним проводится под контролем плазменной концентрации, которая не должна превышать 1 мкмоль/л [9].

3. Длительность применения или повторные курсы с небольшим интервалом и связанный с этим отсроченный (время-зависимый) эффект.

Примером здесь может служить так называемая анальгетическая нефропатия в результате, как правило, более 1 года злоупотребления анальгетиками-антипиретиками: анальгин, парацетамол, НПВП (здесь выделяется индометацин) часто в сочетании с кофеином и кодеином (потенциально вызывающими привыкание). В США нередкое использование анальгетических смесей является причиной ОПН вследствие острого папиллярного некроза или острого интерстициального нефрита приблизительно в

1% случаев, часто с исходом в хроническое заболевание почек (анальгетическая почка).

Еще более отсроченным проявлением анальгетической нефропатии могут быть раковые заболевания почечной лоханки и мочевого пузыря, которые выявляются не ранее, чем через 15 лет злоупотребления болеутоляющими средствами (совокупная доза 1–3 кг). Однако точная цифра такого рода осложнений неизвестна, так как большинство больных умирает до этого от хронической почечной недостаточности (ХПН) [1, 8].

4. Одновременное применение и отрицательное взаимодействие нескольких (двух и более) нефротоксических ЛС, например, АМГ и фуросемид, АМГ и амфотерицин В.

В первом сочетании все дело в том, что фуросемид блокирует секрецию АМГ, повышая их внутрипочечную концентрацию, что может привести к некронефрозу при длительном применении этой комбинации [10].

Во второй комбинации происходит суммация нефротоксических эффектов обоих препаратов (изначально немалых у каждого из них – до 45% у АМГ и до 80% у амфотерицина В) за счет разных механизмов повреждения почек. У АМГ основным является их способность проникать в лизосомальный аппарат клеток эпителия проксимальных канальцев с нарушением синтеза белка и функции митохондрий. У амфотерицина двойной механизм действия – прегломерулярная вазоконстрикция (спазм афферентных артериол клубочков) с гемодинамическим типом нарушения функции почек и прямое повреждение клеток эпителия дистальных канальцев со снижением реабсорбции и истощением  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{++}$ .

А вот взаимодействие АМГ и  $\beta$ -лактамов носит разнонаправленный характер и все дело в последовательности их применения. Если пенициллины или цефалоспорины вводятся до АМГ, то, занимая места их реабсорбции и тем самым препятствуя обратному всасыванию АМГ,  $\beta$ -лактамы оказывают протективный эффект. Если же  $\beta$ -лактамы вводятся после АМГ, то они потенцируют нефротоксичность АМГ [5, 7, 11].

#### **Непосредственное поражение (острое и хроническое) структур почки ЛС**

Невозможно в одной статье остановиться на всех ЛС, обладающих нефротоксичностью (их десятки), поэтому мы рассмотрим только наиболее часто применяемые.

##### **Гломерулопатии**

Здесь можно выделить три группы препаратов.

*Первая группа:* соли золота, пеницилламин, фоскарнет, интерферон  $\alpha$ , НПВП.

Поражение клубочков этими препаратами предполагает участие токсических лимфокинов, а в случае с НПВП – провоспалительных лейкотриенов.

*Вторая группа:* ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы

ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (БАР), вазопрессоры, блокаторы кальциневрина, НПВП.

Влияние на функцию клубочков у этих препаратов опосредуется через гемодинамические механизмы – изменение тонуса афферентных и эфферентных артериол со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ): НПВП блокируют вазодилатирующие почечные простагландины, вазопрессоры стимулируют  $\alpha_1$ -адренорецепторы сосудов, а ингибиторы кальциневрина повреждают эндотелий клубочковых артериол с высвобождением эндотелина-1.

Несколько сложнее обстоит дело с ИАПФ и БАР. С одной стороны, эти препараты также уменьшают СКФ (3–5-й день от начала применения) за счет снижения внутриклубочкового давления вследствие блокады констриктивного эффекта ангиотензина II. Это оказывает благоприятное влияние при заболеваниях почек, протекающих с протеинурией (диабетическая почка, нефротический синдром), или гипертонии, для которой почки являются органом мишенью. С другой стороны, в условиях сниженной перфузии почек (двусторонний стеноз почечных артерий, декомпенсированная сердечная недостаточность, гиповолемия) применение ИАПФ и БАР еще больше понизит клубочковое давление, что может вызвать почечную недостаточность (ПН).

Морфологически поражение клубочков при этом может сопровождаться минимальными изменениями, фокально-сегментарным гиалинозом, гломерулонефритом или мембранозной нефропатией.

Отмена препарата приводит к обратному развитию нарушений, однако на это нередко уходят месяцы и даже годы, особенно в случае с препаратами золота [7].

*Третья группа:* препараты этой группы вызывают поражение клубочков через повреждение сосудов с развитием тромботической микроангиопатии (тромбоцитарные тромбы в микроциркулярном русле) при участии двух механизмов: иммуноопосредованной реакции (хинин, клопидогрель, тиклопидин) или прямого вазотоксического эффекта (циклоспорин, такролимус) в дозозависимой манере [2].

##### **Тубулопатии**

1. *Острый тубулярный некроз* (витамин С, тетрациклин, АМГ, бифосфонаты, цисплатин, йодосодержащие контрастные средства).

Уже говорилось выше о дозозависимом характере повреждения у витамина С и тетрациклина.

Существующее устойчивое мнение [12] о дозозависимой тубулотоксичности АМГ оспаривается фармакодинамической особенностью этих АБ, а именно концентрация-зависимой бактерицидностью, если Стах, например, гентамицина в 10 раз и более превышает МПК для данного возбудителя, что достигается при однократном введении всей суточной дозы. При этом их возможное нефротическое действие (опреде-

ляемое по экскреции  $\beta_2$ -микроглобулинов как наиболее раннего признака АМГ – нефротоксичности) не наблюдается [13]. Причина этого видится в кратковременности воздействия высоких концентраций и соответственно в большей продолжительности отмывочного периода, что не позволяет АМГ избыточно накапливаться в повреждаемых органах. Кроме того, кинетика накопления одного из АМГ – амикацина и связанная с этим нефротоксичность носят парадоксальный характер: амикацин накапливается в корковом слое почек при низких сыровоточных концентрациях и не накапливается при высоких [14]. И именно однократное в течение суток введение амикацина позволяет достичь  $C_{\min}$  (концентрация в сыворотке перед очередным введением препарата) менее 2 мг/л, считающейся безопасной с точки зрения ото- и нефротоксичности. Объяснение парадоксальности этого феномена состоит в низкой сатурационной способности тканей по отношению к АМГ, т.е. в снижении или даже прекращении поступления АМГ в ткани при достижении определенного уровня концентрации [15].

АМГ-индуцированная нефротоксичность (при исходно сохраненной функции почек) характеризуется клинически незначимым (асимптоматическим) повышением уровня сыровоточного креатинина к 5–10-му дню лечения и возвращается к норме через несколько дней после отмены препарата. Однако АМГ склонны к кумуляции в лизосомальном аппарате клетки, откуда они элиминируются в 30 с лишним раз медленнее, чем из плазмы. Поэтому продление сроков применения АМГ и тем самым превышение порогового уровня кумуляции могут привести к повреждению клетки с последующим некрозом. Вот почему максимально возможный срок для использования этой группы АБ определяется в 14 дней, а оптимальным считается 7–10 дней [16, 17]. Таким образом, нефротоксический эффект АМГ можно считать скорее время, а не дозозависимым.

Кроме щадящей продолжительности лечения, ослабить нефротоксический эффект АМГ, по мнению [7], могут следующие меры:

1) применение препаратов кальция (или блокаторов кальциевых каналов) через конкурентное ингибирование кальциевых каналов;

2) применение антиоксидантов (витамин Е, селен, пробукол, дефероксамин), поскольку АМГ генерируют образование свободных форм  $O_2$  и высвобождают железо митохондриями клеток кортикального слоя;

3) совместное применение АМГ с  $\beta$ -лактамами, при этом введение  $\beta$ -лактамов должно быть опережающим.

Протективный характер имеет и рекомендуемое [18] дозирование АМГ в соответствии с СКФ (отсроченным нефротоксическим эффектом АМГ является снижение СКФ).

2. *Контраст-индуцированная нефропатия (КИН)*. Радиоконтрастные средства (РКС) являются третьей причиной развития ОПН у госпитальных больных [2]. Вместе с тем ее частота может варьировать, завися от дизайна исследования, типа и дозы контраста и факторов риска, среди которых главным является снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, особенно у больных диабетом.

Экскретируясь путем клубочковой фильтрации и концентрируясь в канальцах, РКС вызывают прямой эпителиотоксический эффект реактивными формами  $O_2$ . Наряду с этим в генезе тубулотоксичности имеет значение ишемическое повреждение канальцев за счет острой вазоконстрикции [2] – гемодинамический тип нарушений и способность контрастов влиять на пластические свойства эритроцитов (изменение их формы при прохождении капиллярного русла с отдачей  $O_2$  тканям) – гипоксический тип нарушений [19]. Именно на эту способность РКС ориентирован в последнее время выбор препарата в пользу низко- и изоосмолярных контрастов в наименьшей дозе (в частности, визипака).

В качестве мер профилактики рекомендуется:

1) общие меры: оценка базовых функций почек перед исследованием, возможная коррекция факторов риска, неиспользование нефротоксических ЛС;

2) лекарственная поддержка: оптимальный режим гидратации (физиологический раствор 1 мл/кг в течение 18–26 ч: 6–12 ч до и 4–12 ч после введения РКС); введение эуфиллина в дозе 200 мг на 100 мл физиологического раствора до применения РКС и использование АЦЦ (препарата с антиоксидантной активностью) в дозе 1200 мг (600 мг 2 раза) за день до исследования и в день после. В последнем случае нефротоксичность снижалась более чем в 10 раз [2, 11, 12].

3. *Обструктивная нефропатия*. Повреждение канальцев может быть также результатом применения ЛС, образующих нерастворимые в моче кристаллы, преципитирующиеся обычно в дистальных канальцах, препятствуя тем самым току мочи и вызывая реакцию интерстиция. Список таких ЛС включает АБ (ампициллин, ципрофлоксацин) и сульфонамиды, противовирусные средства (ацикловир, фоскарнет, ганцикловир, индинавир), метотрексат, триамтерен. Вероятность развития кристаллической тубулопатии зависит от дозы и продолжительности лечения, соответственно концентрации препарата в моче и рН мочи, усиливаясь в условиях гиповолемии и фоновой ПН [2, 12].

### *Поражение интерстиция*

1. *Острый интерстициальный нефрит*. Под острым интерстициальным нефритом (ОИН) понимается острая воспалительная реакция интерстициального типа с вовлечением интерстиция и канальцев, иногда с системными про-

явлениями (лихорадка, крапивница, артралгии, эозинофилия), которая служит причиной ОПН в 3–15% случаев [12].

ОИН – дозозависимая реакция, при которой ЛС связывается с тубулярным антигеном, либо само депонируется в интерстиций, индуцируя иммунную реакцию, опосредованную, вероятно, Т-клетками, поскольку они содержатся в интерстиции [12].

Список ЛС, вызывающих ОИН, достаточно велик, но чаще других называются АБ, прежде всего β-лактамы (пенициллины, цефалоспорины), а также АМГ, рифампицин, цiproфлоксацин, кларитромицин [7, 20, 21].

ОИН обычно развиваются на 7–14-й день применения ЛС, но может и раньше (4–7-й день) у предварительно сенсибилизированных больных. Поражение этого типа, как правило, обратимо, но могут потребоваться недели и даже месяцы до полного восстановления функции, а в отдельных случаях, как временная мера, и гемодиализ. В поддержке стероидами нуждаются, по-видимому, те больные, у которых ОПН протекает с системными проявлениями.

2. *Хронический интерстициальный нефрит (ХИН)*. ХИН имеет двойной механизм развития:

- у ингибиторов кальциневрина за счет гемодинамических нарушений – вазоконстрикции прегломерулярных сосудов;
- у анальгетиков-антипиретиков в результате длительного применения в больших дозах с развитием некроза и фиброза медуллярного интерстиция (кумулятивный эффект) [8].

3. *Папиллярный некроз*. Это своеобразное осложнение лекарственной терапии, обусловленное инфарктом одного или нескольких сосочков. Папиллярный некроз может возникнуть при всех состояниях, при которых нарушается кровоснабжение почечных сосочков – лекарственный шок, поражение vasa recta при злоупотреблении анальгетиками, ингибиции вазодилатирующих простагландинов нестероидами, реже в виде аллергической реакции при использовании сульфонамидов, при выполнении ретроградной урографии. Допускается, что метаболиты НПВП способны накапливаться в сосочках и при достижении порогового уровня вызывать переокисление липидов с повреждением ткани. У ацетаминофена повреждающее действие обусловлено его эпоксидом (N-АВХ) при невозможности его инактивации почечным мозговым глютадионом [1, 8, 12].

4. *Нефрокальциноз. Гипервитаминоз D*. Существующее стойкое заблуждение, что от витаминов ничего, кроме пользы, не бывает и что соответственно их можно принимать в любых количествах без всяких последствий («нужное останется, а ненужное выводится»), часто оборачивается тяжелыми нежелательными реакциями. В полной мере это относится и к витамину D. При этом его передозировка может возникнуть у

ребенка не только вследствие простого превышения профилактических (500 МЕ) или лечебных доз (5000 МЕ при витамин D-зависимом рахите) или удлинении сроков их применения, но и в тех случаях, когда витамин D дается в весеннее или летнее время (период интенсивной инсоляции и, соответственно, достаточного образования кожной формы витамина D) или сопровождается УФО ребенка или он получает продукты детского питания, обогащенные витамином D, а также у тех детей, матери которых во время беременности получали большие дозы витамина D.

При гипервитаминозе D происходят интенсивное всасывание кальция в кишечнике и угнетение его реабсорбции в канальцах, в результате чего возникает гиперкальциурия с отложением кальция в стенках сосудов, в клетках и просвете дистальных канальцев, собирательных трубочках с развитием пиелонефрита и прогрессирующей ПН иногда со смертельным исходом при отсутствии своевременной помощи.

Для борьбы с гипервитаминозом D, помимо обязательной отмены препарата, необходимо назначить: глюкокортикостероиды (ГКС) для уменьшения всасывания кальция в кишечнике и увеличения его выведения с фекалиями; кальцитонин для снижения гиперкальциемии; витамин А, который подавляет влияние избыточных количеств витамина D; витамин Е в качестве антиоксиданта [22, 23].

Однако гипервитаминоз D – это не только ошибочная клиническая практика, иногда это целенаправленная мера, например, при лечении большими дозами (25–50 тыс МЕ) витамина D таких рахитоподобных заболеваний, как фосфат-диабет и болезнь Де Тони–Дебре–Фанкони [24].

*Ацетазоламид*. Угнетая угольную карбоангидразу в проксимальных канальцах и делая мочу щелочной, препарат усиливает выведение кальция с мочой, что при длительном его применении создает условия для камнеобразования.

*Цефтриаксон*. Отмечается (Roche, 2007), что применение этого АБ у новорожденного вместе с препаратами кальция вводимыми внутривенно, сопровождается отложением кальциатов в почках и легких с высоким уровнем смертности.

#### Внепочечные причины нефротоксичности

1. *Гемолитическая почка*. Более 100 ЛС могут вызвать внутрисосудистый гемолиз. При этом происходит внутриканальцевая блокада за счет связывания тубулярного белка Tamm-Horstell со свободным гемоглобином и развитием острого тубулярного некроза с ОПН. Лекарственный гемолиз осуществляется в дозозависимой манере и может быть связан с аллергическими реакциями II и III типов (цитотоксическая и иммунокомплексная) или иметь псевдоаллергический (витамин-зависимый и энзимопенический) характер (см. таблицу) [25, 26].

Псевдоаллергические причины провокационного гемолиза

Эритроцитарные	Внеэритроцитарные
Дефицит Г-6-ФДГ	Дефицит печеночного глутатиона, с которым связывается токсический метаболит парацетамола
Дефицит редуцированного глутатиона	Дефицит витамина В <sub>2</sub> – активатора глутатион-редуктазы
Дефицит глутатион-редуктазы	Дефицит витамина В <sub>12</sub> и фолиевой кислоты со снижением образования метионина – предшественника глутатиона

Сходным с гемолитической почкой по клиническим проявлениям, но отличным по патогенезу, является лекарственный гемолитикоуремический синдром, который может развиваться у женщин, принимающих эстрогенсодержащие контрацептивы, и происхождение которого обусловлено, вероятно, поражением эндотелия сосудов и индукцией агрегации тромбоцитов с формированием синдрома потребления [12].

**2. Шоковая почка.** При падении артериального давления (АД) ниже 70–60 мм рт. ст. наступают тяжелые нарушения фильтрационной способности клубочков и трофики канальцев. Усиливает ишемические нарушения возникающей компенсаторный спазм сосудов почек. В результате во время начальной фазы анурии при ОПН кровообращение в почке уменьшается на 85–90%. Причинными агентами лекарственного шока чаще других называют β-лактамы [5].

**3. Гиповолемическая почка.** Нарушение перфузии почек может развиваться не только вследствие резкого падения АД, но и в результате массивного кровотечения (передозировка антикоагулянтов), а также снижения объема циркулирующей крови (ОЦК) из-за потери жидкости вследствие длительной диареи, упорной рвоты, интенсивного потоотделения, недостаточного возмещения водно-электролитных потерь [12]. При этом уменьшение ОЦК наполовину снижает кровообращение в почке на 15–20% [5].

**4. Гипокалиемическая почка.** При гипокалиемических состояниях (злоупотребление слабительными, продолжительное лечение диуретиками и ГКС) формируется тубулопатия с дистрофическими изменениями в эпителии проксимальных канальцев, а в тяжелых случаях можно обнаружить некрозы с последующей кальцификацией [1].

**5. Гепаторенальный синдром.** Иногда этот синдром возникает при одновременном поражении печени и почки, например, НПВП. Однако чаще всего его развитие носит последовательный характер, начинаясь с клинических проявлений со стороны печени, к которым на 7–8-й день присоединяется ОПН вследствие тубулопатии. В особо тяжелых случаях (печеночная кома) гепаторенальный синдром может развиваться уже на 2–3-й день. «Виновными» препаратами считаются соли золота, гематиники, фенобарбитал, изониазид. Надо отметить, что этот синдром чаще возникает у лиц с ранее пострадавшими почками [5].

#### 6. Рабдомиолиз (миолитическая почка).

Рабдомиолиз – синдром, при котором повреждение скелетной мускулатуры проявляется лизисом миоцитов с высвобождением миоглобина и креатинкиназы. При этом миоглобин может оказывать прямой нефротический эффект, вызывать обструкцию канальцев или изменять СКФ, формируя ОПН.

Среди 150 ЛС и токсинов, вызывающих рабдомиолиз, чаще других упоминаются статины, хотя сам по себе этот побочный эффект (ПЭ) при монотерапии статинами достаточно редок – 0,44:10 000 человеко-лет лечения (дети и подростки с первичной гиперхолестеринемией, пожилые пациенты с атеросклерозом). Второе, непочетное место в развитии миолиза занимают ЛС с потенциальной зависимостью – кокаин, героин, метадон, метамфетамин. В целом, ЛС и алкоголь ответственны примерно за 81% развития рабдомиолиза и у половины из них впоследствии развивается ОПН [2].

**7. Синдром лизиса опухоли.** Этот синдром возникает в результате применения цитостатиков. При этом продукты распада опухоли (мочевая кислота и кальция фосфат) формируют интратубулярную обструкцию с развитием ОПН вследствие острого тубулярного некроза. Вероятность развития такого рода осложнений в значительной степени зависит от фонового состояния почек. Чтобы избежать ОПН, проводят обильную гидратацию, форсированный диурез и ощелачивание мочи.

**8. Ретроперитонеальный фиброз (болезнь Ормонда).** Такого рода осложнение (одно- или двустороннее) с внешней блокадой сосудов почки и мочеточника и постепенным развитием ПН тубулоинтерстициального типа может наблюдаться при регулярном приеме ЛС, используемых для лечения головных болей васкулярного типа (метисергид, эрготамин, дигидроэрготамин), а также антигипертензивных препаратов (гидралазин, метилдопа, пиндолол, атенолол). Гистологически в почках при этом наблюдаются склероз интерстиция, атрофия канальцев, гиалиноз значительного числа клубочков [1, 12].

**Доказательства причастности ЛС к поражению почек [26]**

**Причастность ЛС в высшей степени вероятна:**

1) когда выявлена передозировка (намеренная или случайная) препаратами с известными

нефротическими свойствами, иногда эта причастность подтверждается обнаружением высоких концентраций препарата в крови и (или) моче;

2) отмена «виновного» препарата или редукция дозы сопровождается улучшением функции почек. Однако надо иметь в виду, что функция почек может продолжать ухудшаться и после прекращения введения, например, АМГ, так как они способны накапливаться в почках;

3) когда ПН возобновляется при повторном назначении подозреваемого препарата (как правило, в первые 4 дня);

4) обнаружение антител к лекарству или его метаболиту;

5) ЛПП чаще развивается у больных с факторами риска.

#### **Роль лекарства может быть исключена:**

1) если лечение препаратом начато после развития ОПН или же прекращен его прием более чем за 48 ч до ПН;

2) если вскоре были выявлены другие причины ОПН;

3) если наблюдается улучшение функции почек в период лечения препаратами в той же дозе.

#### **Профилактика ЛПП [26]**

В общем виде меры по предотвращению ЛПП можно представить следующим образом [2]:

1) по возможности использовать эффективные, но не обладающие нефротичностью ЛС;

2) коррекция хотя бы некоторых факторов риска нефротоксичности;

3) оценка базовых ренальных функций перед началом лечения;

4) приведение дозы ЛС в соответствие с почечной функцией;

5) избегать назначения комбинации нефротоксических ЛС;

6) поддержание необходимой гидратации, чтобы избежать гипоперфузии почек и усиления нефротоксичности ЛС, изменяющими ренальный кровоток (БАР, ИАПФ и НПВП) или создающими угрозу обструктивной тубулопатии (метотрексат);

7) отслеживание в динамике функций почек при использовании потенциально нефротоксичных ЛС;

8) при первых признаках нарушения функции почек нужно тщательно просмотреть список применяемых ЛС в поисках «виновного» препарата. Если список используемых ЛС достаточно велик, а пациент стабилен, то отменяют последний из назначенных;

9) информирование пациента (родителей) о возможных отрицательных нефрологических последствиях фармакотерапии и своевременном обращении к врачу при их проявлении.

#### **Литература**

1. *Маждраков Г.* Лекарственные поражения почек и мочевыводящих путей. В кн.: Г. Маждраков, П. Попхристов «Лекарственная болезнь». София: Медицина и физкультура, 1973: 507–578.
2. *Cynthia A. Naughton* Drug-induced nephrotoxicity. Am. Fam. Physician. 2008; 78 (6): 743–750.
3. *Чемоданова М.А.* Частота и характер поражений почек при отравлениях у детей и подростков: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2012.
4. *Лукьянова Е.М.* Нефротоксичность антибиотиков у новорожденных. Качественная клиническая практика. 2002; 2: 53–62.
5. *Маждраков Г., Попов Н.* Болезни почек. София: Медицина и физкультура, 1969: 559.
6. Справочник по акушерству, гинекологии и перинатологии. Г.М. Савельева, ред. М.: Медицинское информационное агентство, 2006: 716.
7. *Neesh Pannu, Mitra K. Nadim.* An overview of drug-induced acute kidney injury». <http://www.area-c54.it/public/overview-of-drug-induced-acute-kidney-injury>.
8. *Mary K. Stamatakis* Chronic kidney diseases. In: James E. Tisdale and Douglas A. Miller, eds. Drug-induced diseases. Second ed. Bethesda, 2010; Chapter 44: 872–884.
9. Клиническая фармакология по Гудману и Гильману. М.: Практика, 2006; глава 52 Противоопухолевые средства II Антиметаболиты. Антагонисты фолиевой кислоты: 10079–10083.
10. Клиническая фармакология. В.Г. Кукес, ред. М.: Издательство Московской медицинской академии, 1991: 442.
11. *Amy Barton Pai, Darius L. Mason* Acute kidney injury. In: James E. Tisdale and Douglas A. Miller. Drug-induced diseases. Second ed. Bethesda, 2010; Chapter 43: 853–871.
12. *Devasmita Choudhury, Ziuddin Ahmad.* Drug-associated renal dysfunction and injury. Nature Clinical Practice Nephrology. 2006; 2: 80–91.
13. *Семькин С.Ю., Постников С.С., Поликарпова С.В. и др.* Сравнительная эффективность и безопасность одно- и двукратного дозирования амикацина у больных муковисцидозом. Вестник педиатрической фармакологии инутрициологии. 2006; 3 (6): 42–47.
14. *Сорокина Е.В.* Фармакокинетика аминогликозидов II поколения у детей раннего возраста при острой пневмонии. Вопросы охраны материнства и детства. 1987; 10: 39–41.
15. *Lacy MK, Nicolace DP, Nightingale CH.* The pharmacodynamics of aminoglycosides. Clin. Inf. Dis. 1998; 27: 23–27.
16. *Страчунский Л.С., Решедько Т.К., Эдельштейн М.В. и др.* Сравнительная активность цефепима и других антибиотиков в отношении нозокомиальных инфекций в России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2003; 5 (3): 259–271.
17. *Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М.* Антимикробная химиотерапия: Справочное руководство для врачей. М.: Ремедиум, 2001: 152–173.
18. *Гилберт Д., Меллеринг мл. Р., Элиопулос Дж. и др.* Антимикробная терапия по Джею Сэнфорду. М.: Гранат, 2013: 640.
19. *Поляев Ю.А., Петрушин А.В.* Современные рентгеноконтрастные вещества и риск развития нефропатии. Детская больница. 2009; 4: 37–42.
20. *Кетова Г.Г., Ильичева О.Е., Коротков Ю.В.* Гентамицин: интерстициальный нефрит. Безопасность лекарств. 1998; 3: 15–16.
21. *Myers RP, Laughlin KM, Hollomby DJ.* Acute interstitial nephritis due to omeprazol. Am. J. Gastroenterology. 2001; 96: 3428–3431.
22. *Гусель В.А., Маркова И.В.* Справочник педиатра по клинической фармакологии. Л.: «Медицина» Ленинградское отделение, 1989: 317.
23. *Маркова И.В., Калиничева В.И.* Педиатрическая фармакология. Л.: «Медицина» Ленинградское отделение, 1987: 495.
24. *Бадалян Л.О., Таболин В.А., Вельтищев Ю.Е.* В кн.: Наследственные болезни у детей. М.: Медицина, 1971: 257–264.
25. *Постников С.С., Костылева М.Н., Рубанский С.А.* Редкий побочный эффект при употреблении парацетамола у ребенка 8 лет. Детская больница. 2009; 3 (37): 22–23.
26. Острая почечная недостаточность лекарственного происхождения. Раздел 1. Обзорная информация. Безопасность лекарств. 2000; 1: 31–38.