

НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



КУТЕПОВ Д. Е.,
д.м.н., доцент, заведующий отделением экстракорпоральных методов лечения ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента Российской Федерации, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, kutepovde@gmail.com



ПАСЕЧНИК И. Н.,
д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по анестезиологии-реаниматологии Главного медицинского управления Управления делами Президента Российской Федерации, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, pasigor@yandex.ru

Часть лекарственных препаратов, назначаемых в комплексном лечении различных заболеваний, является причиной нефротоксичности у больных, проходящих лечение в стационаре и отделении реанимации и интенсивной терапии. При развитии нефротоксичности в 14–27% случаев отмечено возникновение острого повреждения почек. Использование биомаркеров позволяет выявить ранние, начальные признаки нефротоксичности и острого повреждения почек. Разумный подход к назначению лекарственных препаратов, оценка факторов риска и отказ от полипрагмазии – вот основы профилактики и предупреждения развития нефротоксичности.

Ключевые слова: нефротоксичность, биомаркеры, острое повреждение почек.

NEPHROTOXICITY OF MEDICINES AND ACUTE KIDNEY INJURY. REVIEW OF LITERATURE

Kutepov D., Pasechnik I.

Some medicines prescribed in the framework of a comprehensive treatment of various diseases cause nephrotoxicity in patients undergoing treatment in a hospital and resuscitation and intensive care unit. In 14–27% cases of nephrotoxicity development an acute kidney injury was observed. Use of biomarkers allows early detection of initial signs of nephrotoxicity and acute kidney injury. Reasonable approach to prescription of medicines, assessment of risk factors and abandoning of polypharmacy are the fundamentals of prevention of nephrotoxicity development.

Key words: nephrotoxicity, biomarkers, acute kidney injury.

Введение

Острое повреждение почек (ОПП) является частым осложнением у больных в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). ОПП развивается у 2–18% госпитализированных больных и у 22–57% больных в ОРИТ.

Согласно данным литературы, ОПП приводит к увеличению летальности среди реанимационных больных на 30%. У больных, которым требуется проведение заместительной почечной терапии (ЗПТ) в ОРИТ, летальность увеличивается до 41%, что обусловлено развитием в том числе и полиорганной недостаточности [1].

Известно, что ОПП преимущественно развивается у больных с септическим шоком, органной дисфункцией, злокачественными новообразованиями, гиповолемией и интоксикацией [2]. Однако ещё одной причиной ОПП, которая часто выпадает из поля зрения клиницистов, является нефротоксичность. Как правило, нефротоксичность связана с лекарственными препаратами, назначенными больным во время их нахождения в стационаре или ОРИТ.

Согласно имеющимся данным частота нефротоксичности, которая приводит к ОПП, колеблется от 14 до 27% [2, 3, 4]. В педиатрической практике ОПП, обусловленная нефротоксичными препаратами, составляет 16% [4].

Следует отметить, что нефротоксичность, связанная с приёмом лекарственных препаратов, развивается не у каждого больного. В настоящее время, хотя и условно, можно сказать, что существуют факторы риска (ФР) нефротоксичности, которые подразделяются на две группы: *ФР больного* и *ФР препаратов* (см. таблицу).

В данном обзоре будут рассмотрены основные лекарственные препараты, которые обладают нефротоксичностью.

Нефротоксичные лекарственные препараты

Цидофовир и *тенофовир* являются противовирусными препаратами, которые могут вызывать ОПП в 12–24% случаев применения. В основе патогенеза ОПП лежит дисфункция почечных канальцев, связанная с тем, что 20–30% действующего вещества препарата поступает в клетки проксимальных канальцев с помощью органических анионных транспортёров (hOAT1>OAT3). Противовирусные средства снижают содержание митохондриальной ДНК и ингибируют ДНК-полимераз-γ,

что приводит к структурным изменениям в митохондриях и апоптозу [3].

Антибактериальные препараты являются причиной почти 50% случаев поражения почек. К ним относятся β-лактамы, сульфасодержащие препараты, рифампицин и фторхинолоны. Нефротоксичность связана с иммуноопосредованной формой поражения почек, при которой лекарственные препараты связываются с базальной мембраной канальцев, действуя как гаптены или прогаптены, которые имитируют антигены в базальной мембране канальцев или интерстиции. Дендритные клетки распознают данные антигены и мигрируют в местные лимфатические узлы, имитируя адаптивные иммунные реакции. Иммуноопосредованное поражение почек приводит в конечном итоге к развитию острого интерстициального нефрита [3].

Аминогликозиды (*тобрамицин, гентамицин, амикацин и др.*) обладают нефротоксичностью, о которой все хорошо знают. Однако применение этих лекарств оправдано в случае наличия резистентности у микроорганизмов. Частота ОПП, связанная с назначением аминогликозидов, составляет 10–25%. Как правило, частота ОПП зависит от таких ФР, как длительность терапии и коморбидная патология [3, 4].

Гентамицин – наиболее часто применяемый аминогликозид, в основном элиминируется путём клубочковой фильтрации [2].

Факторы риска развития нефротоксичности, связанной с приёмом лекарственных препаратов [5]

Факторы риска больного	Факторы риска препаратов
Возраст	Нефротоксичность препарата
Хроническая болезнь почек	Доза препарата (важна для препаратов, образующих депозиты кристаллов, и для препаратов, влияющих на почечную гемодинамику)
Сахарный диабет	Продолжительный приём препарата
Дегидратация, гиповолемия	Частота введения
Патология периферических сосудов	Время введения
Сепсис	Скорость введения (для препаратов, вызывающих кристаллическую нефропатию)
Комбинированное использование нескольких препаратов с нефротоксическим действием	Путь введения
Метаболические нарушения	Комбинация препаратов, обладающих синергической нефротоксичностью
Гипонатриемия	Несоблюдение инструкции назначения препарата (особенно актуально для среднего медицинского персонала)
Гипоальбуминемия	-
Нарушение кислотно-щелочного равновесия	-
Множественная миелома	-

Механизм развития ОПП во время применения аминогликозидов связан в том числе с их способностью повреждать эпителиальные клетки канальцев посредством накопления в лизосомах. В лизосомах, аппарате Гольджи и эндоплазматическом ретикуле происходят структурные повреждения, что ведет к образованию миелидных телец. После дестабилизации внутриклеточных мембран препарат попадает в цитоплазму и способствует повреждению митохондрий с развитием апоптоза и некроза клеток. Было установлено, что гентамицин обладает дополнительными нефротоксичными действиями: он снижает почечный кровоток, что приводит к ишемии паренхимы почек, и активизирует ренин-ангиотензиноподобную систему [3, 4].

Ванкомицин является гликопептидным противомикробным препаратом с бактерицидным действием. Ванкомицин не метаболизируется в организме и элиминируется почками путём клубочковой фильтрации. Частота ОПП при использовании ванкомицина варьирует в широких пределах и может превышать 20% при наличии предрасполагающих факторов, к которым относятся гиповолемия, сепсис, синергическое действие других нефротоксичных препаратов и коморбидная патология [3, 4]. В педиатрической практике частота возникновения ОПП на фоне внутривенного введения препарата в течение 48 час. составляет 7,2–14,4% [3, 4]. Одновременное применение ванкомицина с пиперациллином/тазобактамом увеличивает частоту ОПП в 2,48–5 раз [4].

Патофизиология нефротоксичности ванкомицина связана с его способностью индуцировать активные формы кислорода и перекисным окислением кардиолипина митохондриальной мембраны. Кроме этого, ванкомицин усиливает митохондриальный стресс за счёт активности специфических каспаз 9 и 3/7, что приводит к клеточному стрессу и апоптозу. Не последнюю роль в ОПП играют ванкомициновые цилиндры, которые, являясь агрегантами ванкомицина с уромодулином, способствуют закупорке просвета канальцев [2, 3].

Больной, находящийся на лечении в стационаре и особенно в ОРИТ, подвержен риску *синергической нефротоксичности*. Под синергической нефротоксичностью следует понимать комбинированное назначение нескольких групп препаратов, обладающих риском развития нефротоксичности и ОПП. В ряде исследований описана синергическая нефротоксичность

при комбинированном применении антибактериальных препаратов. Согласно данным *N. Panu et al.* (2008), частота развития ОПП на фоне комбинированной терапии аминогликозидами и ванкомицином достигает 30% [6].

В 2023 г. *A.Y. Chen et al.* представили ретроспективное когортное исследование, в которое было включено 35 654 больных из 158 медицинских центров. Целью исследования было изучение относительного риска нефротоксичности при использовании таких схем антибактериальной терапии, как комбинация ванкомицина и пиперациллина/тазобактама, ванкомицина и цефепима, ванкомицина и меронема. Результаты исследования показали, что комбинация ванкомицина и пиперациллина/тазобактама обладала более высокими риском развития ОПП и потребности в диализе в сравнении с ванкомицином и цефепимом (ОПП; отношение шансов (ОШ), 1,37 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,25–1,49]; диализ: ОШ 1,28 [95% ДИ 1,14–1,45]) и ванкомицином и меронемом (ОПП; ОШ, 1,27 [95% ДИ 1,06–1,52]; диализ ОШ 1,56 [95% ДИ 1,23–2,00]) [7].

Аналогичные результаты были получены в работе *A.M. Blevis et al.* (2019). Авторы исследования констатировали, что частота развития ОПП в группе больных, которым назначали комбинацию ванкомицина и пиперациллина/тазобактама, составляла 39,3%. В группах ванкомицина и комбинация ванкомицина и меропенем ОПП регистрировалось в 24,2% и 23,5% соответственно ($p < 0,0001$) [8].

Химиотерапия на основе препаратов платины и метотрексата может вызывать ОПП.

Цисплатин обладает острой и кумулятивной нефротоксичностью. Элиминация цисплатина происходит через базолатеральные проксимальные канальцевые клеточные катионные транспортные пути, по которым препарат перемещается к апикальному мембранному транспортеру эффлюкса (hMATE1) и через белки-носители секретуруется в мочу. Нефротоксичность связана с генерацией активных форм кислорода, вазоконстрикцией, активацией воспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6) и каспаз. Как правило, ОПП на фоне приёма цисплатина возникает на 5–7 сутки и купируется через несколько недель после его отмены [3].

Ифосфамид представляет собой изомер циклофосфамида, применяемый в онкологии. Нефротоксичность ифосфамида

проявляется в его способности проникать в клетки проксимальных канальцев через органический катионный транспортёр-2. Одним из метаболитов ифосфамида является хлорацетальдегид. В настоящее время считается, что хлорацетальдегид способен повреждать митохондрии в результате окислительного стресса [3].

Метотрексат вызывает ОПП с частотой от 2 до 50% в зависимости от наличия ФР. Развитие ОПП на фоне приёма метотрексата наступает как из-за назначения высоких доз (1–12 г/м²), так и при длительном приёме препарата в терапевтических дозировках. Механизм повреждения почек связан с кристаллизацией метотрексата в кислой рН мочи и с уменьшением площади поверхности клубочковых капилляров, сокращением афферентных артериол, мезангиальных клеток, что приводит к гипоперфузии и снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [3, 9].

Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИИКТ) являются дополнительными препаратами лечения рака и считаются инновационными и перспективными. К ИИКТ относятся программируемая клеточная гибель 1 (programmed death 1 [PD-1]), лиганд программируемой клеточной гибели 1 (programmed cell death-Ligand 1 [PD-L1]) и цитотоксические Т-лимфоцитарно-ассоциированные антигены 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 [CTLA-4]).

В настоящее время существует предположение, что предпосылками развития ОПП является перепрограммирование иммунной системы под воздействием ИИКТ. ОПП развивается вследствие острого канальцевого некроза. Биопсия почек показала формирование острого гранулёматозного интерстициального нефрита и волчаночно-мембранозной нефропатии [9].

Другими средствами, которые потенциально обладают нефротоксичностью, являются **ингибитор кальциневрина, циклоспорин А**, а также **лучевая терапия** [4].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) являются распространённой причиной лекарственного поражения почек. На долю НПВС приходится до 10–15% случаев нефротоксичности. В педиатрической практике частота ОПП составляет 27% случаев [3, 4].

Риск развития ОПП на фоне приёма НПВП зависит от степени подавления синтеза простагландинов и в первую очередь ингибирования циклооксигеназы 1-го типа. Подавление синтеза простагландинов приводит к снижению

перфузии почек и развитию острого интерстициального нефрита [4].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются лекарственными препаратами, которые широко применяются в медицинской практике. В литературе описываются случаи развития острого интерстициального нефрита на фоне приёма ИПП, особенно у пожилых людей. Крупное популяционное когортное исследование, проведённое *T. Antoniou et al.* (2015), включало 290 592 жителей Онтарио в возрасте старше 66 лет, получавших ИПП. Результаты исследования показали, что частота ОПП (13,49 в основной группе vs 5,46 в контрольной группе на 1000 человеко-лет соответственно; отношение рисков [ОР] 2,52; 95% ДИ 2,27–2,79) и острого интерстициального нефрита (0,32 в основной группе vs 0,11 в контрольной группе на 1000 человеко-лет; ОР 3,00; 95% ДИ 1,47–6,14) была выше у больных, получавших ИПП, по сравнению с контрольной группой [10].

B. Lasarus et al. (2016) отметил, что приём ИПП повышает риск хронической болезни почек на 20–50% [11]. Однако многие случаи поражения почек, связанные с приёмом ИПП, остаются нераспознанными в связи с медленным развитием симптомов повреждения почек [3].

Механизм нефротоксичности ИПП до конца не изучен. Предполагается, что ИПП могут вызывать острый интерстициальный нефрит. Механизм формирования острого интерстициального нефрита связан с моноклеарной инфильтрацией. В результате распространения инфильтрата в корковом веществе почки начинается образование рубцов, что приводит к снижению функции почек [12]. Считается, что ИПП ингибируют лизосомальную протонную помпу, снижают синтез оксида азота, вызывают гипомagneмию, которая может приводить к синтезу маркёров воспаления [13].

Сульфадиазин и сульфаметоксазол являются противомикробными препаратами. Они обладают низкой растворимостью в кислой рН мочи, что приводит к их осаждению в просвете дистальных канальцев и к формированию кристаллической нефропатии [3].

Ингибиторы протеаз (*индинавир, атазанавир, дарунавир*) вызывают кристаллическую нефропатию. Кристаллы этих препаратов накапливаются в дистальных канальцах, собирательных трубках с развитием лимфоплазматического воспаления [3].

У последней группы препаратов в основе нефротоксичности и ОПП лежит кристаллическая нефропатия. Для патогенеза кристаллической нефропатии характерно несколько основных механизмов. Во-первых, высокая концентрация препарата в почечных канальцах находится в кислой рН-среде. Кислая рН-среда мочи увеличивает вероятность образования кристаллов. Кристаллы повреждают клеточные мембраны, что обеспечивает адгезию кристаллов и обтурацию просвета канальцев. Во-вторых, кристаллы вызывают воспаление с последующей активацией комплемента, цитокинов и инвазией лейкоцитов. Итогом воздействия кристаллов на клеточные мембраны канальцев является некроз [3].

Контрастные препараты в недавнем прошлом считались одной из основных причин ОПП. В первую очередь это относилось к йодосодержащим препаратам. В настоящее время установлено, что риск развития ОПП, связанного с применением контрастных препаратов, даже у больных в критических состояниях ниже, чем это считалось ранее [14].

В подтверждение вышесказанного можно привести несколько примеров. В 2024 г. были опубликованы результаты двух исследований: *ретроспективного двухцентрового когортного* и *ретроспективного наблюдательного*. Главной их целью было определение влияния контрастных препаратов, используемых при проведении КТ, на развитие ОПП. Авторы исследований не обнаружили связи между применением контрастных препаратов и развитием ОПП [15, 16].

Однако основными факторами, приводящими к развитию ОПП после применения контрастных препаратов, являются повреждение эндотелия, спазм приносящих артерий и ишемия канальцев.

Диагностика острого повреждения почек

Диагностика ОПП основывается не только на клинической оценке состояния больного, но и на биомаркерах. Традиционно функция почек оценивалась путём определения количества выделяемой мочи и концентрации креатинина в сыворотке крови. На первый взгляд, определение суточного или почасового диуреза – это простой, доступный и экономически незатратный метод. Однако он имеет ограниченную ценность. Во-первых, для того, чтобы точно определить СКФ, необходимо измерять количество мочи каждый час в течение

24 час., что является достаточно трудоёмким процессом. Во-вторых, метод имеет погрешности, связанные с приёмом препаратов, например, диуретиков.

Креатинин является конечным продуктом метаболического пути креатинфосфата. Концентрация креатинина в сыворотке крови зависит от мышечной массы, питания, факторов активности и гемодилюции. Концентрация креатинина может повышаться при приёме таких препаратов, как барбитураты и цефалоспорины. Вычисление СКФ по креатинину сыворотки крови имеет недостатки. Концентрация креатинина сыворотки крови и СКФ имеют экспоненциальную зависимость друг от друга. Даже небольшое повышение креатинина приводит к снижению показателя СКФ. У пожилых людей и больных в состоянии дистрофии показатели креатинина сыворотки крови могут не достигать больших значений, несмотря на развитие ОПП.

Таким образом, диурез и концентрация креатинина сыворотки крови не являются ранними показателями ОПП, а их чувствительность и специфичность являются низкой для современной и ранней диагностики ОПП [1].

В 2010 г. было введено понятие «стенокардия почечная» по аналогии с острым коронарным синдромом (ОКС). В отличие от ОКС, ОПП протекает бессимптомно, поэтому понятие «стенокардия почечная» было направлено на достижение ранней стратификации риска ОПП с помощью биомаркеров.

Так как биомаркеры отражают повреждение почечных канальцев ещё до наступления клинических признаков ОПП, то их определение открывает временное окно для предотвращения развития ОПП [1].

В настоящее время для оценки функции почек используются такие биомаркеры, как липокаин ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (neutrophil gelatinase-associated lipocalin [NGAL]), цистатин С, молекула повреждения почек-1 (Kidney Injury Molecule-1), интерлейкин-18, белок-связывающий инсулиноподобный фактор роста мочи-7 (urinary Insulin-like growth factor-binding protein-7 [IGFBP-7]), ингибитор металлопротеиназы-2 мочевиной ткани (urinary tissue inhibitor of metalloproteinase 2 (TIMP-2)), кампротектин и др. [2, 14].

В клинической практике, особенно в ОРИТ, полезно иметь биомаркер, способный предсказывать необходимость начала ЗПТ, восстановление функции почек

или переход в хроническую нефропатию. На основании метаанализа было установлено, что NGAL, цистатин С, IGFBP-7 и TIMP-2 отвечают основным требованиям, которые предъявляют клиницисты [2, 17]. По данным, представленным R. Weiss *et al.* (2019), биомаркеры IGFBP-7 и TIMP-2 способны предсказывать ОПП с точностью до 92% [1].

Одной из форм лекарственного поражения почек является развитие острого интерстициального нефрита, в основе которого лежит иммунный механизм. Для постановки данного диагноза требуется биопсия почек. В биопсийном материале будет присутствовать воспалительный инфильтрат, состоящий из CD4+ и CD8+, Т-лимфоцитов, макрофагов и В-клеток [3].

Биопсия почек может быть полезна для диагностики кристаллической нефропатии. В гистологическом материале обнаруживаются кристаллы, расположенные внутри почечных канальцев. Так, например, кристаллы метотрексата образуют в просвете канальцев кольцевые структуры, состоящие из игольчатых кристаллов, которые окрашиваются в жёлтый, золотистый или коричневые цвета при окраске гематоксином и эозином [3]. Наиболее простым и неинвазивным методом определения кристаллической нефропатии является исследование осадка мочи. Характерными особенностями здесь будет наличие цилиндров, содержащих кристаллы [3].

Необходимо отметить, что специфических методов лечения ОПП, связанного с нефротоксичностью, не существует. Поэтому терапия должна быть направлена на прекращение действия нефротоксичных препаратов и на профилактические мероприятия [14].

Профилактические мероприятия имеют решающее значение и включают коррекцию дозы препарата в зависимости от СКФ, устранение гиповолемии, поддержание перфузии почек с помощью инфузионной терапии [3]. Интересным является мнение ряда специалистов, которые полагают, что изотонический раствор натрия хлорида 0,9% содержит высокую концентрацию хлорида, который может привести к гиперхлоремическому ацидозу, почечной вазоконстрикции и снижению почечного кровотока и СКФ. Поэтому рекомендуется использовать сбалансированные кристаллоидные растворы [1].

Как было сказано выше, часть лекарственных препаратов обладает способностью образовывать нерастворимые

кристаллы кислой рН мочи. Поэтому оправданным является подщелачивание мочи до $\text{pH} \geq 7,1$ [3].

Больным с подозрением на острый интерстициальный нефрит назначаются кортикостероиды. Необходимо учитывать, что на сегодняшний день отсутствуют чёткие стандарты применения кортикостероидов и их дозировки. В литературе встречаются противоречивые данные относительно их эффективности [3].

Заключение

Нефротоксичность лекарственных препаратов является частой причиной ОПП. Больному, находящемуся в стационаре и особенно в ОРИТ, часто вынужденно назначают нефротоксичные препараты. В результате риск развития ОПП увеличивается на 53%. Для предупреждения нефротоксичности и при возникновении ОПП клиницисты должны оценивать ФР побочных эффектов в отношении почек для каждого препарата.

Существенной проблемой является то, что достаточно часто начальные проявления нефротоксичности могут быть пропущены. Причиной этого может быть кратковременное воздействие препарата, значительная клиническая гетерогенность среди больных, в результате чего сложно определить роль лекарственного препарата в развитии ОПП – особенно на фоне сепсиса или органной дисфункции. Необходимо помнить, что существуют отдалённые последствия нефротоксичности, которые могут привести к развитию ХБП. Причем потребность в диализе как методе лечения ОПП является неблагоприятным фактором, увеличивающим летальность на 14% [1].

В нескольких ретроспективных исследованиях было показано, что существует высокий риск летального исхода, возникновения сердечно-сосудистых заболеваний после разрешения ОПП [4, 14].

Основным выходом из сложившейся ситуации являются профилактические мероприятия по раннему выявлению нефротоксичного повреждения почек с использованием биомаркеров и разработка моделей стратификации риска ОПП, ассоциированного с лекарственными препаратами.

Литература

