

**АО «Медицинский Университет Астана»  
Кафедра внутренних болезней**

**СРС на тему:  
«Нефротоксические препараты,  
требующие коррекции дозы с  
учетом СКФ»**

*Выполнил: Кенбаев Е.К*

*Гр.632*

*Приняла: Наурызбаева Э.Т*



## МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ

Около 20% случаев негоспитальной и госпитальной ОПН вызваны лекарственными препаратами. Среди пациентов пожилого возраста частота медикаментозной нефротоксичности достигает 66%. Сегодня больные, в отличие от пациентов 30 лет назад, старше, они чаще страдают диабетом и заболеваниями сердечно-сосудистой системы, принимают больше лекарств, чаще подвергаются диагностическим и лечебным процедурам, потенциально ухудшающим функцию почек. Несмотря на то, что почечная недостаточность часто исчезает после отмены этиотропных препаратов, данное осложнение может потребовать дорогостоящего лечения и различных вмешательств, включая госпитализацию.

- В данной статье будут рассмотрены патофизиологические механизмы нефротоксичности, вызванной лекарственными препаратами, а также мероприятия по профилактике подобных осложнений.



## Патофизиологические механизмы нефротоксичности

Среди наиболее распространенных патофизиологических механизмов, посредством которых проявляется лекарственная нефротоксичность, следует упомянуть нарушения гемодинамики в клубочках, токсическое влияние на эпителий канальцев, воспаление, нефропатию, обусловленную выпадением кристаллов, рабдомиолиз и тромботическую микроангиопатию

Класс препаратов / конкретный препарат	Патофизиологический механизм поражения почек
<b>Анальгетики</b>	
Парацетамол, аспирин	Хронический интерстициальный нефрит
Нестероидные противовоспалительные средства	Острый интерстициальный нефрит, нарушение внутриклубочковой гемодинамики, хронический интерстициальный нефрит, гломерулонефрит
<b>Антидепрессанты / Психотропные</b>	
Амитриптилин, доксепин, флуоксетин	Рабдомиолиз
Литий	Хронический интерстициальный нефрит, гломерулонефрит, рабдомиолиз
<b>Антигистаминные препараты</b>	
Дифенгидрамин, доксиламин	Рабдомиолиз
<b>Противомикробные препараты</b>	
Ацикловир	Острый интерстициальный нефрит, кристаллическая нефропатия
Аминогликозиды	Токсическое воздействие на эпителий канальцев
Амфотерицин В (фармакологическая форма с дезоксихолевой кислотой токсичнее, чем липидная форма)	Токсическое воздействие на эпителий канальцев
β-лактамы (пенициллины, цефалоспорины)	Острый интерстициальный нефрит, гломерулонефрит (ампициллин, пенициллин)
Ганцикловир	Кристаллическая нефропатия
Пентамидин	Токсическое воздействие на эпителий канальцев
Хинолоны	Острый интерстициальный нефрит, кристаллическая нефропатия (ципрофлоксацин)

<b>Антиретровирусные препараты</b>	
Адефовир, цидофовир, тенофовир	Токсическое воздействие на эпителий канальцев
Индинавир	Острый интерстициальный нефрит, кристаллическая нефропатия
Бензодиазепины	Рабдомиолиз
<b>Ингибиторы кальциневрина</b>	
Циклоспорин	Нарушения внутриклубочковой гемодинамики, хронический интерстициальный нефрит, тромботическая микроангиопатия
Такролимус	Нарушения внутриклубочковой гемодинамики
<b>Сердечно-сосудистые препараты</b>	
Ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов	Нарушения внутриклубочковой гемодинамики
Клопидогрель, тиклопидин	Тромботическая микроангиопатия
Статины	Рабдомиолиз
<b>Химиотерапевтические препараты</b>	
Кармустин, семустин (на этапе исследований)	Хронический интерстициальный нефрит
Цисплатин	Хронический интерстициальный нефрит, токсическое воздействие на эпителий канальцев
$\alpha$ -интерферон	Гломерулонефрит
Метотрексат	Кристаллическая нефропатия
Митомицин С	Тромботическая микроангиопатия
Контрастные препараты	Токсическое воздействие на эпителий канальцев
<b>Диуретики</b>	
Петлевые диуретики, тиазиды	Острый интерстициальный нефрит
Триамтерен	Кристаллическая нефропатия

## **Наркотики**

Кокаин, героин, кетамин, метадон, метамфетамин	Рабдомиолиз
------------------------------------------------	-------------

## **Растительные препараты**

Китайские травы, содержащие аристокхолевую кислоту	Хронический интерстициальный нефрит
----------------------------------------------------	-------------------------------------

## **Ингибиторы протонной помпы**

Лансопразол, омепразол, пантопразол	Острый интерстициальный нефрит
-------------------------------------	--------------------------------

## **Другие препараты**

Аллопуринол	Острый интерстициальный нефрит
Препараты золота	Гломерулонефрит
Галоперидол	Рабдомиолиз
Памидронат	Гломерулонефрит
Фенитоин	Острый интерстициальный нефрит
Хинин	Тромботическая микроангиопатия
Ранитидин	Острый интерстициальный нефрит
Золедронат (Зомета)	Токсическое воздействие на эпителий канальцев

# Нарушение гемодинамики в клубочках



- У здоровых лиц молодого возраста за 1 минуту через клубочек фильтруется приблизительно 120 мл плазмы крови (данный показатель называется скоростью клубочковой фильтрации — СКФ). Для поддержания адекватной СКФ и скорости фильтрации мочи почки регулируют внутриклубочковое давление посредством изменений тонуса афферентных и эфферентных артериол. Например, у пациентов с дефицитом объема циркулирующей крови (ОЦК) почечный кровоток зависит от циркулирующих в крови простагландинов, которые благодаря вазодилатации афферентных артериол активируют кровообращение в клубочках.
- В то же время, внутриклубочковое давление поддерживается с помощью ангиотензина II, вызывающего вазоконстрикцию эфферентных артериол. Препараты, угнетающие синтез простагландинов (например, НСПВП) или подавляющие активность ангиотензина II (например, ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов), могут оказывать отрицательное влияние на способность почек к ауторегуляции клубочкового давления и приводить к снижению СКФ. Другие лекарственные средства, в частности ингибиторы кальциневрина (например, циклоспорин, такролимус), вызывают дозозависимую вазоконстрикцию афферентных артериол, приводя к почечной недостаточности у пациентов группы риска.

## Токсическое влияние на эпителий канальцев



**Клетки почечных канальцев, особенно проксимальных, чувствительны к токсическому воздействию лекарств, поскольку, будучи задействованными в процессах реабсорбции фильтрата клубочков и концентрации мочи, данные структуры контактируют с циркулирующими токсинами в высоких концентрациях. Токсические эффекты лекарств на эпителий клубочков обусловлены нарушением функции митохондрий, транспорта через стенку канальцев, повышением оксидативного стресса и образованием свободных радикалов. Среди медикаментов, для которых характерен именно такой механизм повреждения почек, следует упомянуть аминогликозиды, амфотерицин В, антиретровирусные препараты (аденовир, цидифовир, тенофовир), цисплатин, контрасты, фоскарнет и золедроновую кислоту.**



# Воспаление



Лекарственные средства могут вызывать воспалительные изменения в клубочках, эпителии канальцев почек и окружающей интерстициальной ткани, приводя к фиброзу и рубцеванию почки. Гломерулонефрит — заболевание воспалительной этиологии, связанное, как правило, с иммунными механизмами и часто сопровождающееся протеинурией, тяжесть которой соответствует нефротическому синдрому. Опубликован случай поражения почек вследствие терапии препаратами золота, гидралазином,  $\alpha$ -интерфероном, литием, НСПВП, пропилтиоурацилом и памидронатом (Аредия; при использовании высоких доз или после длительного лечения).

Острый интерстициальный нефрит вследствие аллергической реакции на медикаменты развивается идиосинкратично, независимо от величины введенной дозы препарата. Считается, что медикаменты связываются с антигенами в почке или воздействуют как антигены, впоследствии откладывающиеся в интерстиции и вызывающие иммунную реакцию; однако классические симптомы реакции гиперчувствительности (лихорадка, сыпь и эозинофилия) наблюдаются не всегда. Острый интерстициальный нефрит может быть вызван различными препаратами, включая аллопуринол, антибиотики (особенно  $\beta$ -лактамы, хинолоны, рифампицин, сульфаниламиды и ванкомицин); противовирусные препараты (особенно ацикловир и индинавир); диуретики (петлевые, тиазиды); НСПВП; фенитоин; ингибиторы протонной помпы (особенно омепразол, пантопразол и лансопразол); ранитидин

# Кристаллическая нефропатия



- Почечная недостаточность может развиваться вследствие приема препаратов, образующих кристаллы, нерастворимые в моче. Данные образования выпадают в осадок, как правило, в просвете дистальных извитых канальцев, вызывая обтурацию их просвета и реакцию со стороны интерстиция. Формирование кристаллов возможно при лечении антибиотиками (например, ампициллином, ципрофлоксацином, сульфаниламидами); противовирусными средствами (например, ацикловиром, фоскарнетом, ганцикловиром); индинавиром; метотрексатом и триамтереном. Вероятность выпадения кристаллов в осадок зависит от концентрации препарата в моче и ее рН. Риск кристаллической нефропатии у пациентов с дефицитом ОЦК и уже имеющейся почечной недостаточностью является максимальным.
- Почечная недостаточность также может развиваться на фоне химиотерапии по поводу лимфопролиферативного заболевания, которая привела к синдрому лизиса опухоли с отложением кристаллов мочевой кислоты и фосфата кальция в тканях.

# Рабдомиолиз



- Рабдомиолиз — синдром, при котором поражение скелетных мышц приводит к лизису миоцитов, в результате происходит выброс содержимого клетки (включая миоглобин и креатинкиназу) в плазму крови. Миоглобин оказывает прямое токсическое воздействие на почки, приводя к обструкции канальцев и снижению СКФ. Лекарственные средства могут вызывать рабдомиолиз путем прямого токсического воздействия на миоциты или косвенно — способствуя повреждению миоцитов. Рабдомиолиз клинически проявляется слабостью, миалгией и выделением мочи чайного цвета.
- Рабдомиолиз чаще всего вызывают статины, однако известно более 150 препаратов и токсинов, также способных привести к данному осложнению. Рабдомиолиз на фоне монотерапии статинами развивается редко: его частота в среднем составляет 0,44 случая на 10 000 пациенто-лет терапии. Большинство наркотиков, таких как кокаин, героин, кетамин, метадон и метамфетамин, также могут вызывать рабдомиолиз. До 81% случаев рабдомиолиза обусловлено воздействием медикаментов и алкоголя, а частота развития ОПН достигает 50%.

# Тромботическая микроангиопатия



При тромботической микроангиопатии поражение почек происходит вследствие формирования тромбоцитарных тромбов в микроциркуляторном русле, как при тромботической тромбоцитопенической пурпуре. Механизмы поражения почек при указанном типе микроангиопатии включают иммунную реакцию и прямое токсическое воздействие на эндотелий. С данным патогенетическим механизмом нефротоксичности чаще всего связаны антитромбоцитарные средства (например, клопидогрель, тиклопидин), а также циклоспорин, митомицин С и хинидин.

# Профилактика почечной недостаточности лекарственного



# Профилактика почечной недостаточности лекарственного генеза



Нефротоксичность, обусловленная медикаментами, чаще наблюдается у пациентов группы риска и в определенных клинических ситуациях. Поэтому для успешной профилактики данного осложнения необходимо знать о факторах риска со стороны как пациента, так и препарата, способы их устранения и при необходимости — проведение ранних вмешательств для купирования возникшей патологии. Стратегия профилактики осложнений должна быть сфокусирована на том, какие потенциальные нефротоксины назначаются пациентам группы риска, и на контроле их состояния. По возможности следует проводить коррекцию факторов риска до назначения потенциально нефротоксичных лекарственных средств.

# Факторы риска со стороны пациента



- **Факторы риска, связанные с пациентами, зависят от конкретного препарата. К общим факторам риска при воздействии всех нефротоксинов, относятся возраст старше 60 лет, наличие почечной недостаточности до назначения препарата (например, СКФ < 60 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>), дефицит ОЦК, воздействие нескольких нефротоксинов одновременно, наличие диабета, сердечной недостаточности и сепсиса. Нет единого мнения относительно влияния расы и генетических особенностей. Также неизвестно, среди лиц какого пола выше риск острой почечной недостаточности. Риск ОПН возрастает по мере увеличения числа дополнительных факторов риска. У пациентов с наличием любого из вышеперечисленных факторов риска, особенно в случае влияния нескольких факторов одновременно (например, больные с диабетом и сердечной недостаточностью), необходим тщательный контроль функции почек при назначении новых препаратов или повышении дозы.**
- **К факторам риска медикаментозного поражения функции почек относятся как “абсолютный”, так и “эффективный” дефицит ОЦК. Абсолютный дефицит ОЦК может развиваться у пациентов с гастроэнтеритом, хронической диареей, после агрессивной терапии диуретиками или снижения поступления жидкости в организм. Эффективный ОЦК — объем крови, воспринимающийся барорецепторами, расположенными в правом предсердии и почках. Снижение эффективного ОЦК возникает при задержке жидкости в замкнутом пространстве и наблюдается при сепсисе, сердечной недостаточности, асците и панкреатите.**

# Факторы риска со стороны пациента



- “Абсолютный” или “эффективный” дефицит ОЦК
- Возраст старше 60 лет
- Диабет
- Воздействие нескольких нефротоксинов одновременно
- Сердечная недостаточность
- Сепсис
- Наличие почечной недостаточности (СКФ < 60 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>)



## Факторы риска, связанные с медикаментами



Такие препараты, как аминогликозиды, амфотерицин В, цисплатин, контрасты и циклоспорин, нефротоксичны по своей химической структуре. Нефротоксическое действие других лекарственных средств, в частности вызывающих хронический интерстициальный нефрит и отложение кристаллов солей, зависит от дозы или срока лечения. Комбинированная терапия многими нефротоксическими препаратами может привести к синергизму, таким образом, риск поражения почек возрастает. В представлены профилактические мероприятия при использовании конкретного препарата.

# Факторы риска со стороны пациента и специфические профилактические мероприятия для отдельных препаратов



Препараты	Факторы риска	Профилактика
Препараты, нарушающие внутриклубочковую гемодинамику		
Ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, НСПВП	Почечная недостаточность, существовавшая до назначения препарата; дефицит ОЦК; возраст старше 60 лет; сопутствующее лечение ингибиторами АПФ, блокаторами ангиотензиновых рецепторов, НСПВП, циклоспорином или такролимусом	Рекомендуется назначение анальгетиков с менее выраженным антипростагландиновым эффектом (парацетамол, аспирин, сулиндак, набуметон) Показана коррекция дефицита ОЦК перед началом лечения проблемным препаратом, особенно при долгосрочной терапии Необходим контроль функции почек и основных показателей жизнедеятельности после начала лечения нефротоксическим препаратом или при повышении его дозы, особенно у больных группы риска
Циклоспорин, такролимус	Аналогичны перечисленным выше, плюс: передозировка, одновременное применение других нефротоксических препаратов, а также средств, угнетающих метаболизм циклоспорина или такролимуса	Следует контролировать концентрацию препарата в сыворотке крови и функцию почек Показаны минимальные эффективные дозы
Препараты, оказывающие токсическое воздействие на эпителий почечных канальцев		
Аминогликозиды	Наличие почечной недостаточности до назначения препарата, срок лечения > 10 дней, минимальная концентрация > 2 мкг/мл, наличие сопутствующего заболевания печени, гипоальбуминемия	Следует увеличивать интервал между введениями препарата, вводить его днем и сокращать сроки лечения, а также контролировать содержание препарата в сыворотке крови и функцию почек 2–3 раза в неделю. Минимальная концентрация в плазме не должна превышать 1 мкг/мл



Препараты, вызывающие хроническую интерстициальную нефропатию		
Парацетамол, аспирин, НСПВП	Наличие в анамнезе хронических болевых синдромов, возраст старше 60 лет, женский пол, суммарное употребление анальгетика > 1 г в день на протяжении 2-х и более лет	Избегать длительного приема и применения нескольких анальгетиков одновременно Назначать альтернативные препараты пациентам с хроническими болевыми синдромами
Литий	Повышенная концентрация препарата	Поддерживать концентрацию препарата в терапевтических границах Избегать развития дефицита ОЦК
Препараты, вызывающие кристаллическую нефропатию		
Ацикловир, метотрексат, сульфаниламиды, триамтерен	Дефицит ОЦК, наличие почечной недостаточности до назначения препарата, передозировка, внутривенное введение	Отменить или снизить дозу препарата Обеспечить адекватную гидратацию и высокий диурез Назначать препарат перорально

## Профилактические мероприятия



Общие профилактические мероприятия включают назначение препаратов с аналогичной эффективностью, однако не обладающих нефротоксическим действием, коррекцию факторов риска поражения почек, оценку функции почек перед началом терапии, коррекцию дозы лекарственных средств в зависимости от функции почек и избежание комбинации нефротоксических препаратов. Функцию почек до начала фармакотерапии можно оценить у постели больного по формуле МДЗП или Кокрофта-Холта — у взрослых и формулы Шварца — у детей. Национальное нефрологическое общество (США) для выявления хронических заболеваний почек и установления их стадии рекомендует использовать формулу МДЗП.

# Профилактические мероприятия



## Профилактика медикаментозной нефротоксичности

- Коррекция доз лекарственных препаратов согласно формуле Кокрофта-Холта (у взрослых) или Шварца (у детей)
- Оценка функции почек до начала лечения при помощи формулы МДЗП, проверка функции почек до назначения нового препарата
- Избегание комбинаций нефротоксических препаратов
- Коррекция факторов риска нефротоксичности до начала терапии
- Обеспечение адекватной гидратации перед лечением потенциальными нефротоксинами и во время него
- Назначение препаратов с аналогичным эффектом, не обладающих нефротоксическим действием

## Формулы для оценки функции почек, применяющиеся с целью коррекции дозы лекарственных средств



Кокрофт и Холт	<p>Клиренс креатинина =  <math>(140 - \text{возраст})(\text{вес в кг}) \times (0,85,</math>          для пациентов-женщин)          Сывороточный креатинин  <math>(\text{мкмоль/л}) \times 0,81</math></p>	Коррекция дозы препарата в зависимости от функции почек у взрослых
МДЗП (модификация диеты при заболеваниях почек, англ. MDRD)	<p>Скорость клубочковой фильтрации =  <math>186,3 \times (\text{сывороточный креатинин})^{-1,154} \times</math>  <math>\text{в\ddot{e}к}^{-0,203} \times (0,742,</math> для пациентов-женщин) <math>\times</math>  <math>(1,21,</math> для темнокожих пациентов)</p>	Оценка функции почек и определение стадии хронического заболевания почек
Шварц	<p>Клиренс креатинина =  <math>88,4 \times \text{длина в см} \times \text{к}</math>          Сывороточный креатинин в мкмоль/л  <math>\text{к} = 0,45</math> (новорожденные 1–52 недели),  <math>0,55</math> (дети от 1 до 13 лет),  <math>0,7</math> (юноши 14–17 лет),  <math>0,55</math> (девушки 14–17 лет)</p>	Коррекция дозы препарата в зависимости от функции почек у детей

# Профилактические мероприятия



Большинство препаратов, которые выводятся из организма через почки, не требуют коррекции дозы, пока клиренс креатинина не станет ниже 50 мл/мин. Согласно рекомендациям FDA, для расчета дозы препаратов у взрослых применяется формула Кокрофта-Холта, поскольку она использовалась практически во всех фармакокинетических исследованиях для разработки рекомендаций относительно дозирования препаратов. Если сравнивать с МДЗП, при использовании формулы Кокрофта-Холта часто получаются завышенные показатели СКФ, результаты расчета в значительной степени зависят от особенностей пациентов. Например, у 64-летней женщины с массой тела 86 кг и креатинином сыворотки крови на уровне 0,110 ммоль/л (норма: 0,07–0,12 ммоль/л) СКФ составляет 59 мл/мин. при расчете по формуле Кокрофта-Холта и 44 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup> — по формуле МДЗП. В данном примере результаты расчета по обеим формулам свидетельствуют о наличии почечной недостаточности, однако наиболее вероятно, что в коррекции дозы препаратов необходимости не будет.

Для поддержания перфузии почек и во избежание медикаментозного поражения почечной ткани очень важна адекватная гидратация. Перед началом лечения нефротоксическими препаратами следует оценить и скорректировать ОЦК. Данные мероприятия особенно показаны при назначении ингибиторов АПФ, блокаторов ангиотензиновых рецепторов и НСПВП, нарушающих почечную гемодинамику у больных с выраженным дефицитом ОЦК. Выраженный дефицит ОЦК проявляется ортостатической гипотензией, артериальным давлением ниже 90/60 мм рт. ст., снижением тургора кожи и исхуданием более чем на 5% по сравнению с состоянием до начала лечения. До сих пор нет единого мнения относительно оптимального раствора, объема или времени проведения инфузии для восстановления адекватной перфузии почек.

## Профилактические мероприятия



Согласно данным крупномасштабного исследования амбулаторных пациентов (Gurwitz J. H. et al., 2003), неадекватный лабораторный мониторинг имел место в 36% случаев всех побочных реакций на медикаменты, которые можно было предотвратить. Помимо оценки функции почек до начала лечения, необходимо контролировать уровень креатинина в сыворотке крови после назначения или повышения дозы нефротоксических препаратов, особенно при долгосрочном лечении пациентов со множественными факторами риска поражения почек.



# Диагностика нефротоксичности



Большинство случаев медикаментозного поражения почек поддается коррекции. Как правило, функция почек полностью восстанавливается, если осложнение выявлено своевременно и токсический препарат отменен.

Снижение функции почек, которое можно диагностировать на основании повышения уровня креатинина в сыворотке крови после начала терапии определенным лекарственным препаратом, свидетельствует о медикаментозном поражении почек. Исключением из данного правила является повышение уровня креатинина в сыворотке крови после назначения циметидина или триметоприма, поскольку они конкурируют с креатинином за секрецию в почечных канальцах и не связаны с поражением почек или патологическими изменениями в анализах мочи. Несмотря на отсутствие общепринятых рекомендаций по интерпретации изменений уровня креатинина в сыворотке крови, повышение на 50% от исходного или более чем на 0,04 ммоль/л при исходных показателях менее 0,180 ммоль/л либо более чем на 0,090 ммоль/л при исходном уровне свыше 0,177 ммоль/л считается биохимическими критериями развития ОПН.

При первых признаках развития почечной недостаточности следует пересмотреть список препаратов, которые получает пациент, чтобы выявить источник токсического воздействия. Если больной получает несколько препаратов одновременно, то при условии стабильного клинического состояния можно отменить медикамент, назначенный последним. Следует провести мероприятия по профилактике дальнейшего поражения почек путем адекватного контроля артериального давления и водного баланса при временной отмене всех потенциально нефротоксических средств.

# Литература



- 1. Cynthia A. Naughton. Drug-Induced Nephrotoxicity. Am Fam Physician. 2008;78(6):743-750.
- 2. Briguori C, Airoidi F, D'Andrea D, et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. Circulation. 2007;115(10):1211-1217.
- 3. G. Marenzi, E. Assanelli, I. Marana, et al. N-Acetylcysteine and Contrast-Induced Nephropathy in Primary Angioplasty. NEJM. 2006;354(26):2773.



**Спасибо за внимание!**