



ЕВРАЗИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ
— ТЕРАПЕВТОВ —



ПРАКТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ

Лекарственная нефротоксичность



Лекарственная нефротоксичность – это токсическое действие лекарственных препаратов, сопровождающееся структурно-функциональным поражением почек.

Любой лекарственный препарат может обладать потенциальной нефротоксичностью, особенно при длительном и неконтролируемом его применении.



Нефротоксичность, возникающая в результате приема лекарственных препаратов, все чаще становится одной из главных причин заболеваний почек, включая острое повреждение почек (ОПП) и хроническую болезнь почек (ХБП).

Нефротоксичность характеризуется широким спектром проявлений, которые отражают повреждение различных участков нефрона, что зависит от индивидуальных механизмов действия лекарств. Наиболее распространенными мишенями для лекарственной токсичности являются клубочки и канальцы, что может привести к острому или хроническим функциональным нарушениям в работе почек. Однако, несмотря на растущую обеспокоенность, до сих пор не существует стандартов определения лекарственно-индуцированных повреждений почек, что затрудняет их выявление и своевременное лечение.

Среди всех причин острого повреждения почек (ОПП) доля лекарственно-индуцированных поражений составляет

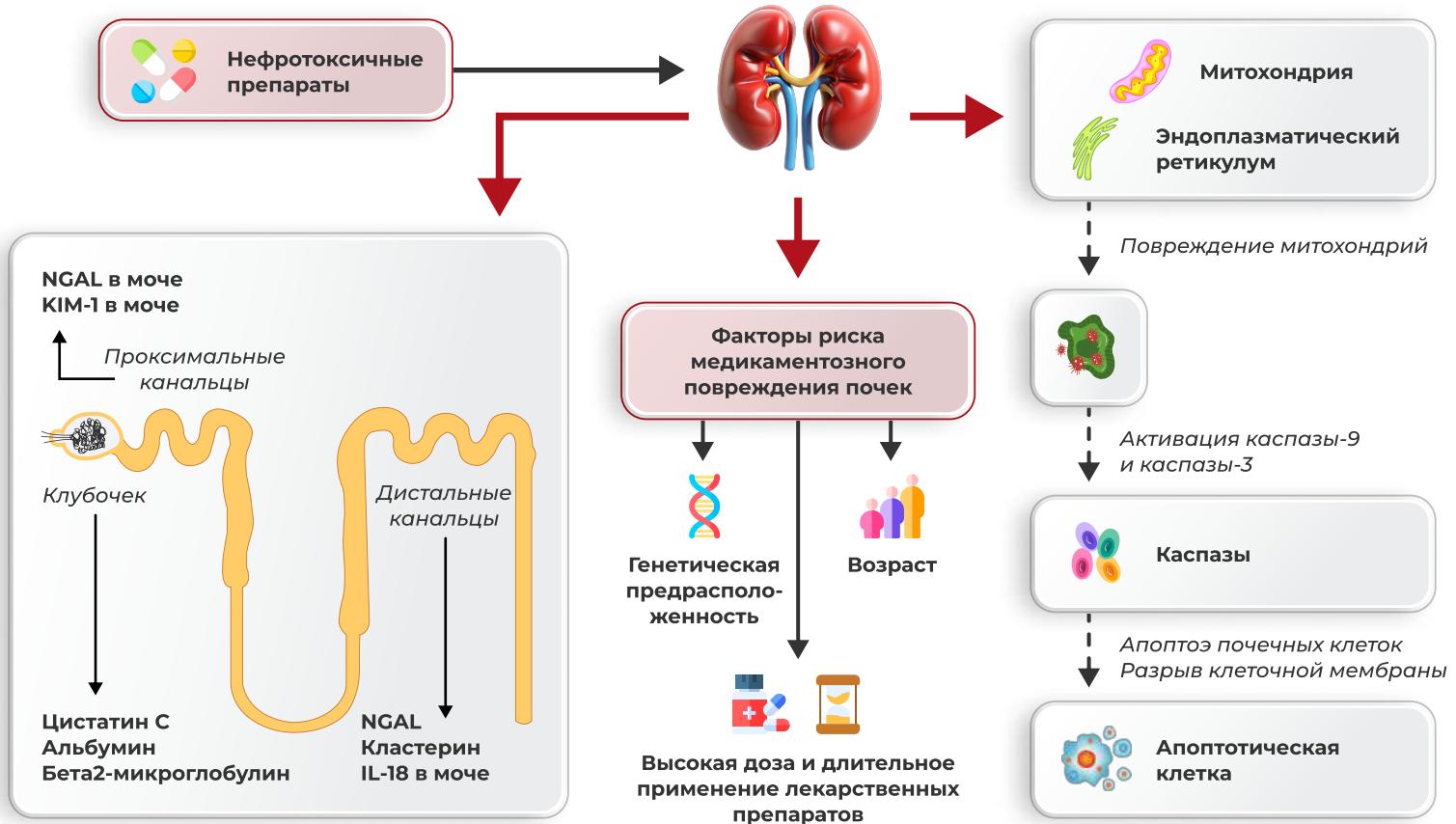
14-26%



Кроме того, лекарственная нефротоксичность является серьезной проблемой и в педиатрии: 16% госпитализированных случаев ОПП связаны в первую очередь с лекарственными препаратами.



ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ



Примечание: **NGAL** – Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов; **KIM-1** – Молекула повреждения почек.



ВИДЫ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПОЧЕК И ПРЕПАРАТЫ, КОТОРЫЕ ИХ ВЫЗЫВАЮТ

Лекарственные средства

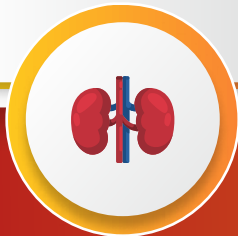
Повреждение канальцевого эпителия	Апикальная мембрана	Базолатеральная мембрана
	<ul style="list-style-type: none">Амфотерицин ВГентамицинКанамицинСтрептомицинТобрамицинВанкомицин	<ul style="list-style-type: none">ЦисплатинКарбоплатинНедаплатинТенофовирВанкомицин
Обтурация канальцев кристаллами лекарственных средств или их метаболитами	pH мочи < 5,5	pH мочи > 6
	<ul style="list-style-type: none">СульфадиазинМетотрексатТриамтеренВанкомицин	<ul style="list-style-type: none">ИндинавирАтазанавирЦипрофлоксацин
Интерстициальный нефрит	Антибактериальные препараты:	
	<ul style="list-style-type: none">ПенициллиныЦефалоспориныФторхинолоныВанкомицин	<ul style="list-style-type: none">Рифампицин
	Нестероидные противовоспалительные препараты	
	Ингибиторы протонной помпы	
	Ингибиторы контрольных точек	
	Тиазидные диуретики	
	Препараты лития	
	Противоэпилептические препараты:	
<ul style="list-style-type: none">ФенитоинВальпроевая кислота	<ul style="list-style-type: none">Карбамазепин	
Ингибиторы ксантинооксидазы		



ФАКТОРЫ РИСКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ

РЕНАЛЬНЫЕ

- Хроническая болезнь почек с СКФ <60 мл/мин/1,73м²
- Гипоперфузия почек
- Биотрансформация лекарственных средств в нефротоксичные метаболиты и активные формы кислорода
- Высокая скорость метаболизма канальцевых клеток в условиях гипоксии



ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ

- Пожилой возраст (≥60-65 лет)
- Женский пол
- Изменения в фармакогенетике – генетические вариации в печеночной системе CYP450 и почечных транспортерах
- Сопутствующие заболевания: цирроз печени, гипертония, сердечная недостаточность, сепсис, нарушение обмена веществ (гипокалиемия, гипомagnesия, гиперкальциемия, нарушение pH мочи), онкологические заболевания



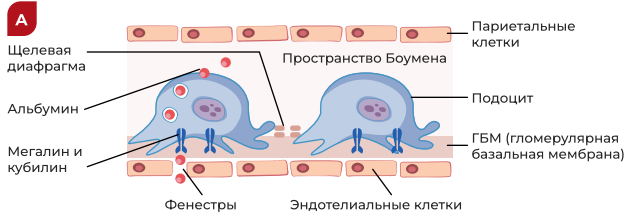
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ

- Высокая доза и длительное применение
- Прямое нефротоксичное действие препарата
- Воздействие нескольких нефротоксичных агентов
- Фармакокинетические и/или фармакодинамические взаимодействия между лекарственными средствами





ОСНОВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ИХ МИШЕНИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ



Нефротический синдром:

- НПВП
- Пеницилламин
- Ингибиторы ФНО-альфа
- Интерфероны

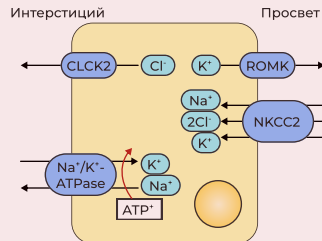
Острая преренальная недостаточность:

- Такролимус
- НПВП
- Циклоспорин
- Ингибиторы АПФ / БРА
- Диуретики
- Доксорубицин

Интерстициальный нефрит:

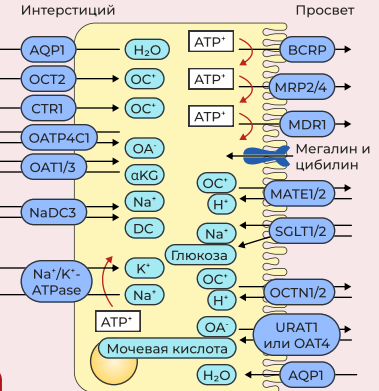
- НПВП
- Антибактериальные препараты (б-лактамы антибиотики)
- Ацикловир
- Ингибиторы протонной помпы
- Диуретики (петлевые и тиазидные)
- Ингибиторы кальциевина

C Толстая восходящая ветвь петли Генле



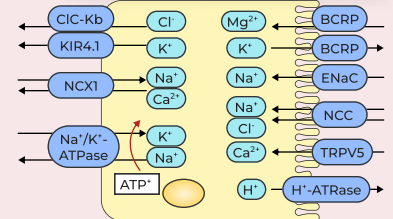
Проксимальные каналцы:

- Цисплатин
- Метотрексат
- Аминогликозиды
- Тенофовир
- Рентгеноконтрастные вещества
- Циклоспорин



D Дистальные каналцы:

- Амфотерицин В
- Ингибиторы кальциевина
- Тиазидные диуретики
- Амилорид

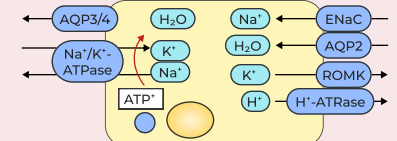


E Собирательный проток:

- Литий-индуцированный нефрогенный несахарный диабет
- Амилорид

ОПП, ассоциированное с нефролитиазом:

- Кристаллурия на фоне приема метотрексата
- Кристаллурия на фоне приема ацикловира
- Сульфонамидная кристаллурия
- Острая мочекишечная нефропатия



Корковый собирательный проток



БИОМАРКЕРЫ ДЛЯ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК И ОЦЕНКИ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Клубочек: NGAL в плазме

- В моче (IGFBP7-TIMP-2)

Проксимальный каналец: Определение в моче:

- NGAL
- ИЛ-18
- KIM-1
- IGFBP7
- L-FABP
- TIMP-2

Функция почек:

- Клиренс креатинина
- Уровень креатинина в сыворотке крови
- Скорость выделения мочи
- Экскреция Na

Биомаркеры:

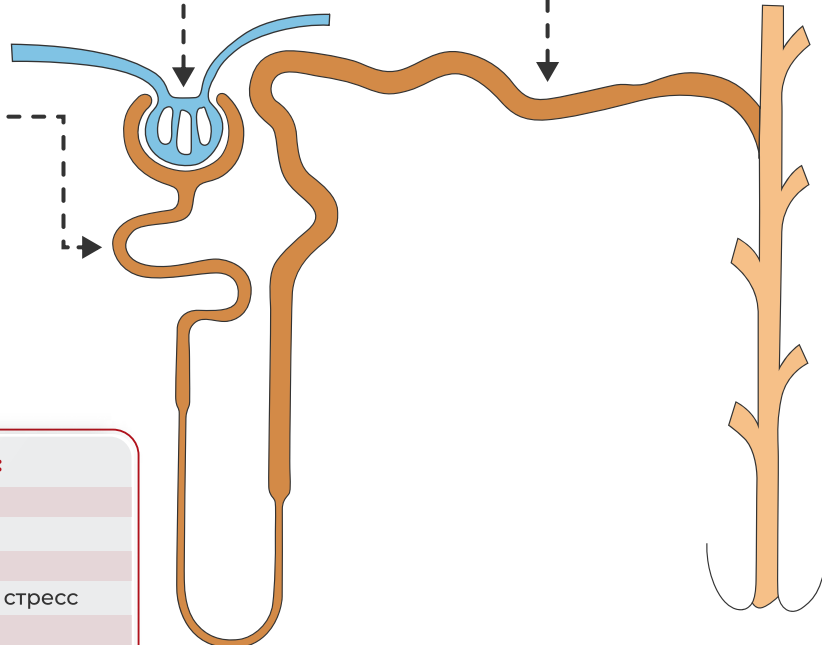
- NGAL в моче
- NGAL в плазме
- KIM-1 в моче
- L-FABP в моче
- ИЛ-18 в моче
- В моче (IGFBP7-TIMP-2)

Потенциальная этиология:

- Ишемия
- Неспецифический
- Неспецифический
- Гипоксия и окислительный стресс
- Воспаление
- Неспецифический

Дистальный каналец: определение в моче:

- NGAL
- ИЛ-18





ОСНОВНЫЕ ФЕНОТИПЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ НА ОСНОВЕ ИХ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ

Фенотип	Клинические характеристики	Критерии	
		Первичные	Вторичные
Острое повреждение почек	Острый интерстициальный нефрит (ОИН) Острый канальцевый некроз (ОКН)	<ul style="list-style-type: none">Снижение уровня креатинина сыворотки крови не менее чем на 50% от пикового уровня в течение 7 дней после отмены препарата или снижения его дозы в течение 2 недель илиПовышение уровня креатинина сыворотки крови, которое представляет собой или прогрессирует до ОПП 2 стадии по KDIGO — в 2,0–2,9 раза выше исходного уровня, развившееся в течение предыдущих 7 дней	<ul style="list-style-type: none">Олигурия: диурез $\leq 0,5$ мл/кг/ч в течение ≥ 12 ч, что указывает на ОПП 2 стадииНеолигурическая манифестация у детей: >500 мл/день; 1 мл/кг/ч в течение 24 чРезультаты анализа мочи: зернистые и мутные цилиндры, указывающие на ОПП, эозинофилы в моче, протеинурияФракционная экскреция натрия $> 1\%$Отсутствие изменений по УЗИКлинические симптомы: лихорадка, сыпь, боли в суставах и др.
Гломерулярное поражение почек	Гематурия Протеинурия	<ul style="list-style-type: none">Результат биопсии почек, подтверждающий повреждение клубочков (в течение 4 недель после отмены препарата) иПротеинурия, характеризующаяся: не менее 1 г белка в суточной моче;Соотношение белка к креатинину в моче $>0,8$;Соотношение альбумина к креатинину в моче $>0,8$.Тест-полоска для определения белка в моче: 2+ (указывает на 100–300 мг/дл альбумина в моче).Гематурия, диагностируемая по наличию > 50 эритроцитов в поле зрения микроскопа под большим увеличением.	<ul style="list-style-type: none">Клиническая картина нефритического или нефротического синдрома.Лейкоцитурия с отрицательным результатом посева и наличием >50 лейкоцитов в поле зрения при большом увеличении.Эритроцитарные или жировые мочевого цилиндры.



ОСНОВНЫЕ ФЕНОТИПЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ НА ОСНОВЕ ИХ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ

Фенотип	Клинические характеристики	Критерии	
		Первичные	Вторичные
Дисфункция канальцев	Синдром Фанкони Потеря фосфата Почечный канальцевый ацидоз Несахарный диабет SIADH	<ul style="list-style-type: none">• Гипофосфатемия или• Глюкозурия, подтвержденная анализом мочи с глюкозой 3+ (без диабета) или• Гиперхлоремический метаболический ацидоз с гипокалиемией или гиперкалиемией или• Несахарный диабет: полиурия > 3 л/день; гипернатриемия	<ul style="list-style-type: none">• Фосфатурия: фракционная экскреция фосфатов > 5%;• Экскреция фосфатов с мочой > 100 мг/день• Гипомагниемия: уровень магния в сыворотке < 1,2 мг/дл• Гипоурикемия: уровень мочевой кислоты в сыворотке < 2 мг/дл
Нефролитиаз	Кристаллурия Ультразвуковые признаки камней или песка в почках	<ul style="list-style-type: none">• Появление симптомов камней в почках или песка после воздействия препарата без предшествующего анамнеза нефролитиаза• Нет признаков врожденного нефролитиаза• При обструктивном нефролитиазе: повышение уровня креатинина сыворотки, которое представляет или прогрессирует до стадии ОПП 2 стадии по KDIGO — в 2,0-2,9 раза выше исходного уровня, которое произошло в течение предыдущих 7 дней• При необструктивном: кристаллурия	<ul style="list-style-type: none">• Анализ электролитов в моче



1. Džidić-Krivić, A., Sher, E. K., Kusturica, J., Farhat, E. K., Nawaz, A., & Sher, F. (2024). Unveiling drug induced nephrotoxicity using novel biomarkers and cutting-edge preventive strategies. *Chemico-biological interactions*, 388, 110838. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2023.110838>
2. Kwiatkowska, E., Domański, L., Dziedziejko, V., Kajdy, A., Stefańska, K., & Kwiatkowski, S. (2021). The Mechanism of Drug Nephrotoxicity and the Methods for Preventing Kidney Damage. *International journal of molecular sciences*, 22(11), 6109. <https://doi.org/10.3390/ijms22116109>
3. Dobrek L. (2023). A Synopsis of Current Theories on Drug-Induced Nephrotoxicity. *Life* (Basel, Switzerland), 13(2), 325. <https://doi.org/10.3390/life13020325>
4. Soo, J. Y., Jansen, J., Masereeuw, R., & Little, M. H. (2018). Advances in predictive in vitro models of drug-induced nephrotoxicity. *Nature reviews. Nephrology*, 14(6), 378–393. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0003-9>

Материал подготовлен
Евразийской Ассоциацией Терапевтов

Официальный сайт: <https://euat.ru/>

