

Нефротоксичність як прояв побічної дії ліків

Л.В. Деримедвідь¹, д.мед.н., професор,

С.М. Дроговоз², д.мед.н., професор,

О.В. Матвєєва³, директор Департаменту післяреєстраційного нагляду,

І.В. Кіреєв¹, д.мед.н., професор, завідувач кафедри,

В.П. Вереїтинова², доцент,

¹ кафедра фармакотерапії,

² кафедра фармакології Національного фармацевтичного університету, м. Харків,

³ ДП «Державний експертний центр» МОЗ України, м. Київ

Одне з актуальних завдань сучасної медицини – це безпека фармакотерапії, важливою складовою якої є профілактика та корекція побічних реакцій (ПР) при застосуванні ліків [3]. Згідно з визначенням Європейського медичного агентства, **побічна реакція** – це будь-яка небажана негативна реакція, яка виникає при застосуванні лікарських засобів (ЛЗ) [3].

Як свідчать дані, оприлюднені фахівцями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ПР на лікарські засоби (ЛЗ) виникають у 10-15 осіб на кожні 100 хворих [3].

Усі ПР можна умовно розділити на:

- невідворотні, зумовлені індивідуальною відповіддю організму чи фармакологічними властивостями власне ЛЗ;

- ПР, виникненню яких можна було б запобігти.

Згідно з даними літератури, ПР:

- у 3% випадків є причиною для звернення до лікарів;

- у 5% – причиною госпіталізації;

- у 3% – приводом для інтенсивної терапії;

- у 12% випадків призводять до подовження строків перебування у стаціонарі;

- у 1% ПР – причиною летальних випадків.

За останнім показником ПР посідають п'яте місце після серцево-судинних, онкологічних, легеневих захворювань і травм [3].

Одним із проявів ПР ліків є нефротоксичність – властивість хімічних речовин спричиняти структурно-функціональні порушення нирок, діючи на організм немеханічним способом [3, 4-9].

Як свідчить статистика, серед пацієнтів літнього віку частота медикаментозної нефротоксичності досягає 66%. Найбільш поширеними патофізіологічними **механізмами розвитку медикаментозної нефротоксичності** є [7]:

- порушення гемодинаміки в клубочках;
- токсичний вплив на епітелій каналців;
- запалення;
- нефропатія;
- кристалурія;

- рабдоміоліз і мікроангіопатія;

- імунні та аутоімунні реакції.

Нефротоксичні побічні реакції на ліки можуть мати як ренальний – на рівні клубочкової фільтрації, каналцевої реабсорбції та секреції, – так і пре- та постренальний характер [3].

Нефротоксична дія найбільш притаманна антибіотикам-аміноглікозидам, нестероїдним протизапальним засобам (НПЗЗ), амфотерицину, циклоспорину, інгібіторам ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), парацетамолу, інгібіторам протонної помпи, рентгеноконтрастним засобам, галогенованим інгаляційним анестетикам, протипухлинним та противірусним препаратам, деяким діуретикам [3-7, 9].

Однією з найпоширеніших груп препаратів, які використовують як в амбулаторній, так і в клінічній практиці, є **НПЗЗ та ненаркотичні анальгетики**. Близько 30 млн людей щодня приймають НПЗЗ. Ці препарати блокують циклооксигеназу, перешкоджаючи утворенню простагландинів, які чинять прозапальну дію. В той самий час простагландини PGI₂ та PGE₂ збільшують інтенсивність кровообігу через нирки і зменшують реабсорбцію хлориду натрію в каналцях, що опосередковано підвищує діурез. Крім того, НПЗЗ порушують процеси окислювального фосфорилування та тканинного дихання, сприяють активації апоптозу [3, 4].

НПЗЗ-нефропатія (частіше виникає у жінок) може проявлятися як гострий інтерстиціальний нефрит, порушення внутрішньоклубочкової гемодинаміки, хронічний інтерстиціальний нефрит, гломерулонефрит та ін. Для профілактики НПЗЗ-нефропатії деякі спеціалісти радять застосовувати триметазидин, який зменшує негативний вплив нестероїдних протизапальних засобів на клубочкову фільтрацію і запобігає розвитку ензимурії, не знижуючи протизапальні ефекти НПЗЗ [7].

Другою поширеною групою ліків, які мають нефротоксичну дію, є **антибактеріальні засоби** [3, 6, 7].

Аміноглікозиди та амфотерицин В чинять токсичний ефект на епітелій каналців та збільшують резистентність до вазопресину; β-лактами і рифампіцин

можуть спричиняти гострий інтерстиціальний нефрит та гломерулонефрит. Крім того, ризик нефротоксичних ПР збільшується при комбінуванні антибіотиків із діуретиками-салуретиками (фуросемід та ін.), цефалоспоринами, амфотерицином В, ванкомицином. Зменшити нефротоксичні прояви антибіотикотерапії можливо за рахунок хронофармакологічних механізмів – зміщення введення препаратів з раннього ранкового на більш пізній час (після 10:00).

Менш поширеними є нефротоксичні ефекти *серцево-судинних засобів*, зокрема β-адреноблокаторів, сартанів, діуретиків та ІАПФ. Ці препарати призводять до порушення внутрішньоклубочкової гемодинаміки, оскільки знижують артеріальний тиск і опосередковано можуть зменшувати фільтраційну спроможність нирок. Водночас ІАПФ чинять нефропротекторну дію, однак можуть зумовлювати зменшення внутрішньоклубочкової фільтрації у пацієнтів із поширеним атеросклерозом судин нирок при застосуванні НПЗЗ на фоні значної дегідратації. Зазвичай ця гемодинамічна ниркова недостатність є зворотною, тож переважно для її корекції проводять заміну ЛЗ [1, 2].

Інгібітори протонної помпи (лансопразол, омепразол, пантопразол) також можуть спричиняти такі нефротоксичні ПР, як гострий інтерстиціальний нефрит [3, 7].

Нефротоксичні ПР притаманні й *рентгеноконтрастним засобам* (насамперед на основі гадолінію тощо), особливо при застосуванні їх у пацієнтів із високим ризиком ниркової недостатності. Також факторами ризику є вік пацієнтів (більше 70 років), наявність цукрового діабету, серцевої недостатності, повторне введення контрастної речовини. Запобігти цьому можливо шляхом адекватної гідратації пацієнта та відміни (за можливості) супутніх нефротоксичних ліків. Також доцільне вживання ацетилцистеїну, який, завдяки властивостям антиоксиданту, донатора сульфгідрильних груп і стимулятора синтезу глутатіону, зменшує нефротоксичність рентгеноконтрастних речовин [5].

До речовин, що спричиняють постренальні ураження нирок у вигляді кристалічної нефропатії, належать сульфаніламідні (сульфадіазин, ко-тримоксазол та ін.) і противірусні препарати (ацикловір, фамцикловір, індинавір), а також аскорбінова кислота у високих дозах, тріамтерен, метотрексат. Для профілактики таких ускладнень при застосуванні тріамтерену, сульфаніламідів, метотрексату використовують залужнену сечі [7-9].

Метою наших досліджень був аналіз даних карт-повідомлень про випадки ПР у Харківській області за період з 2006 по 2013 рр. При аналізі понад 5000 карт-повідомлень про ПР на ліки відомості про зміни з боку сечовидільної системи та нефротоксичні прояви було виявлено лише у 0,13% випадків (середній показник в Україні – 0,2%) – при використанні антибіотиків-аміноглікозидів та НПЗЗ. Це зовсім не узгоджується з даними літератури про кількість ПР на засоби із нефротоксичною дією у світовій медичній практиці [7-9].

Також нами встановлено, що найчастіше розвиток ПР у вигляді нефротоксичних проявів спостерігався при фармакотерапії одночасно трьома і більше ЛЗ (**рисунок**). Вочевидь, у ряді випадків нефротоксичні прояви можуть бути зумовлені фармакокінетикою препаратів та результатом взаємодії лікарських препаратів [4].

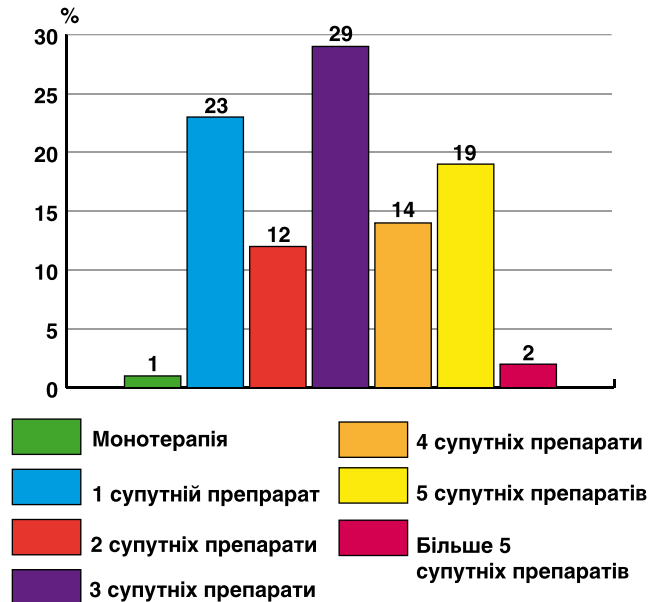


Рисунок. Частота виникнення побічних реакцій залежно від кількості призначених ЛЗ

Також це свідчить про відсутність настороженості лікарів усіх спеціальностей щодо цього типу ПР.

На наш погляд, цю проблему слід вирішувати шляхом більш активного залучення клінічних провізорів та лікарів-лаборантів як до лікувального процесу, так і до інформаційно-аналітичної діяльності стаціонарів, що сприятиме поліпшенню якості фармакотерапії.

Література

1. Акулина И.В. Бета-адреноблокаторы: фармакодинамика, фармакокинетика и принципы применения в клинической практике: учеб. пособие / И.В. Акулина, С.И. Павлова, А.А. Федоров. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2013. – 48 с.
2. Артериальная гипертензия: новый взгляд на ингибиторы АПФ [электронный ресурс] / Яблучанский Н.И. // Medicus Amicus – 2007. Режим доступа к журн.: http://medicusamicus.com/index.php?action=edpr-art_hyper_1
3. Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору. Под ред. А.П. Викторова, В.И. Мальцева, Ю.Б. Белоусова. – К.: МОРИОН, 2007. – 240 с.
4. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство / Под ред. В.Г. Кукеса. – 2009. – 432 с.
5. Мынкина Н.Ю. Безопасность рентгеноконтрастных средств: фокус на нефротоксичность // Украинский медицинский часопис. – 2014. – № 2.
6. Лукьянова Е.М. Нефротоксичность антибиотиков у новорожденных // Качественная клиническая практика. – 2002. – № 2.
7. Пентюк О.О. Нефротоксичність лікарських засобів: клінічні прояви, патофізіологічні механізми та підходи до лікування / О.О. Пентюк, Н.І. Волощук, О.В. Машевська // Рациональна фармакотерапія. – 2009. – № 1.
8. Naughton C.A. Drug-Induced Nephrotoxicity. – Am Fam Physician. – 2008. – 78 (6). – P. 743-750.
9. Briguori C., Airoldi 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). – P. 1211-1217.