

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Харківський національний медичний університет

Кафедра клінічної фармакології та внутрішньої медицини

Завідувачка кафедри – д.мед.н., проф. Ірина Іванівна Князькова

Нефротоксичність лікарських засобів

Харків 2024

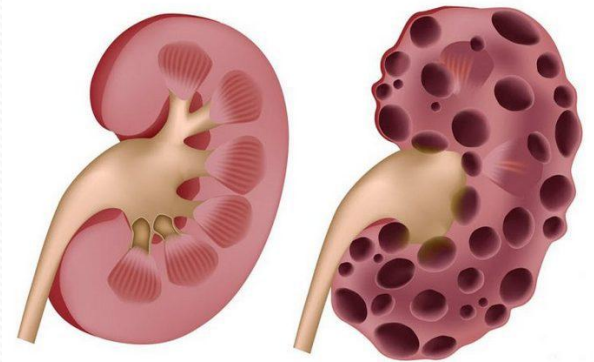
Причини ураження нирок

- Більшість лікарських засобів та їх метаболітів виводяться з організму нирками, тому імовірність ниркових ускладнень лікарської терапії досить висока.



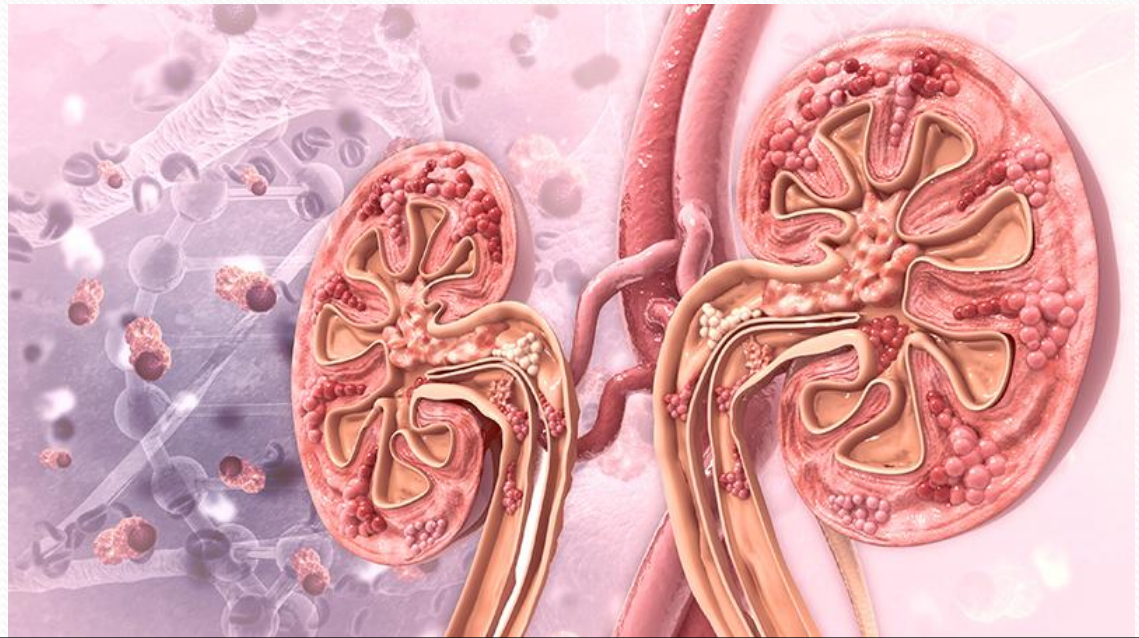
Медикаментозні нефропатії

- захворювання нирок, що виникають унаслідок дії ЛЗ.
- Антибіотики
- Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ)
- Цитостатики
- Кортикостероїди
- Антикоагулянти
- Вітаміни
- Йодвмісні рентгенконтрастні речовини
- Після переливання крові і деяких кровозамінників



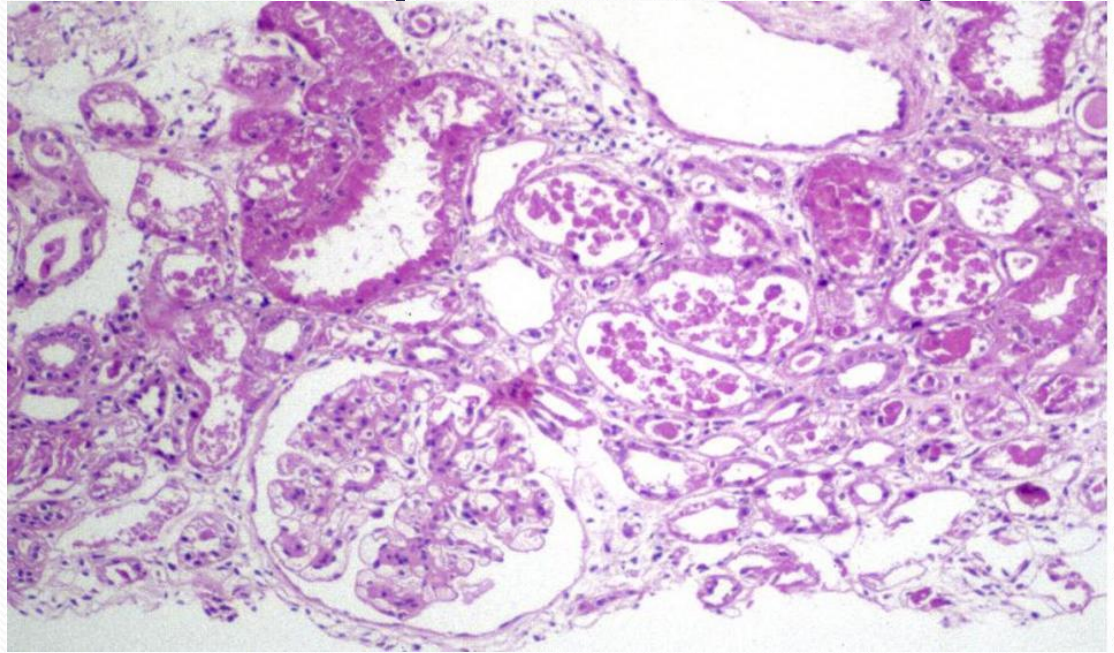
Гостре пошкодження ниркових каналців

- *Рентгенконтрастні препарати*
- *Циклоспорин,*
- *Аміноглікозиди*
- *Хіміотерапевтичні речовини (цисплатин)*
- *НПЗП*



Гострий канальцевий некроз

- *Аміноглікозиди*
- *Цефалоспорини*

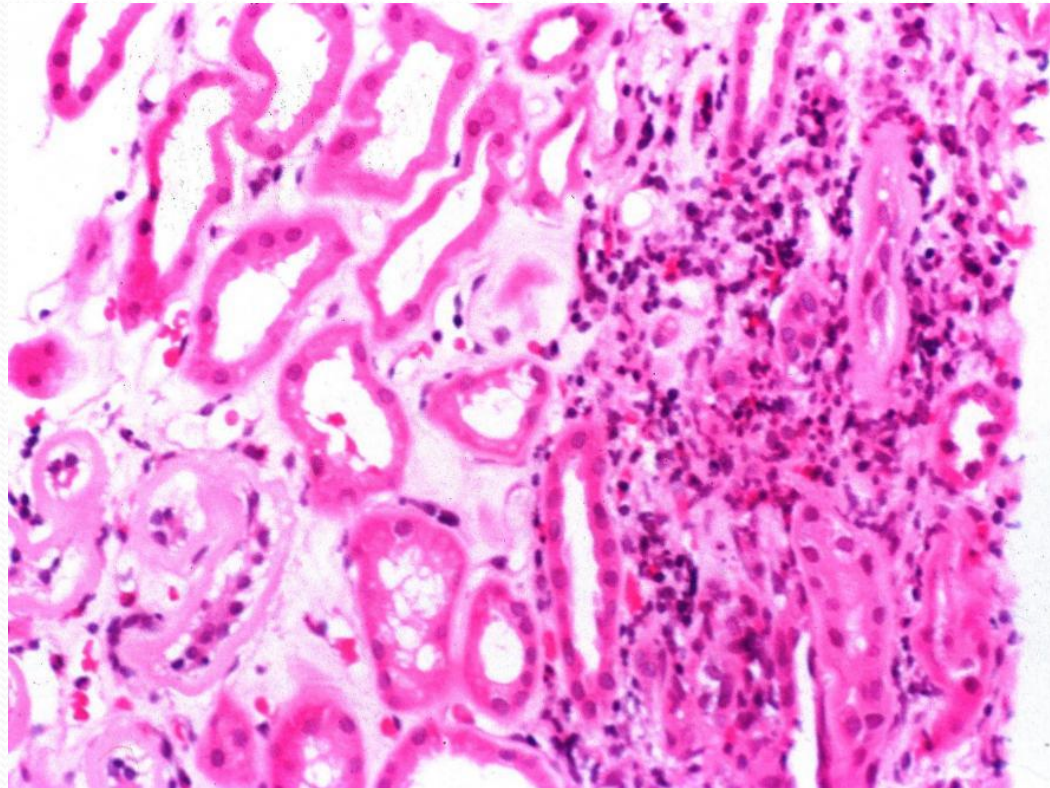


Copyright © 2003 by the National Kidney Foundation

- Ризик підвищується при одночасному застосуванні фуросеміда, поліміксина, ванкоміцина, а також у осіб з гіперкреатинінемією.

Тубулоінтерстиціальний нефрит

- *β-лактамні антибіотики*
- *Сульфаніламід, триметоприм*
- *Рифампіцин*
- *НПЗП*
- *Діуретики*
- *Каптоприл*



Гострий інтерстиціальний нефрит

- Сульфаніламідни
- Рифампіцин
- Бруфен
- Бутадіон
- Тіазидні діуретики



- Патоморфологічно: мононуклеарні та еозинофільні інфільтрати.

Гострий інтерстиціальний нефрит.

Клініка

- Жодна суб'єктивна або об'єктивна ознака не є специфічною для ГТІН.
- З різною частотою зустрічаються наступні симптоми:
 - тупий біль у поперековій ділянці,
 - олігурія,
 - плямисто-папульозна висипка в різних місцях,
 - гематурія,
 - лихоманка (часто рецидивуюча), болі в суглобах,
 - набряки,
 - артеріальна гіпертензія.
- Найбільш типовими ознаками постмедикаментозного ГТІН (але у <40 % хворих) є поєднання болю в попереку, олігурії, лихоманки і висипки. Симптоми в середньому з'являються протягом 3 тиж. (від 1 дня до >2 міс.) після початку прийому ЛЗ.

Гострий інтерстиціальний нефрит.

Діагностика

- В практиці діагноз найчастіше встановлюється на підставі клінічної картини (раптове виникнення симптомів пошкодження нирок у пацієнта з генералізованою інфекцією або прийом ЛЗ, що можуть провокувати ГТІН, особливо при одночасному виникненні алергічних позаниркових симптомів), після виключення інших причин гострої нефропатії.



Гострий інтерстиціальний нефрит

- Окремо виділяються:
 - *Анальгетична нефропатія*
 - *Літієва нефропатія*
 - *Цисплатинова нефропатія*
 - *Варфаринова нефропатія*

Варфаринова нефропатія

- ГПН з різким підвищенням креатинемії у пацієнтів, які приймають варфарин, і в яких впродовж останнього тижня відбулося значне подовження протромбінового часу (МНІ >3,0).
- Фактори ризику:
 - похилий вік,
 - ЦД,
 - АГ,
 - ССЗ.
- Клінічно проявляється як раптове і, зазвичай, незворотне погіршення функції нирок без очевидної причини. *Гематурія відсутня.*

Гостре пошкодження нирок.

Клініка

- Загальні симптоми вираженої ниркової недостатності — це слабкість, втрата апетиту, нудота і блювання.
- При типовому перебігу ГПН можна виділити 4 періоди:
 - початковий — від початку дії шкідливого етіологічного фактору до пошкодження нирок; тривалість залежить від причини ГПН, як правило, впродовж декількох годин;
 - олігурії/анурії — у $\approx 50\%$ хворих, зазвичай триває 10–14 днів;
 - поліурії — після періоду олігурії/анурії впродовж декількох днів кількість сечі різко зростає. Тривалість періоду поліурії пропорційна до тривалості періоду олігурії/анурії та може тривати до кількох тижнів.
 - одужання, тобто повного відновлення функції нирок, триває кілька місяців.

Гостре пошкодження нирок.

Діагностичні критерії

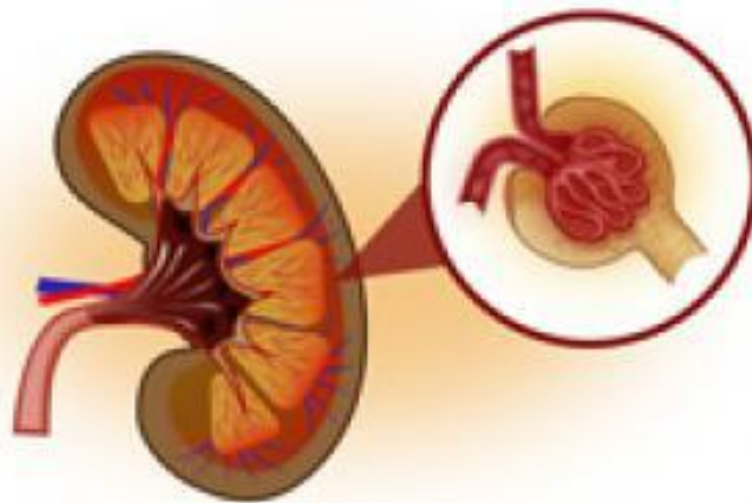
- швидке наростання креатинемії, тобто на $\geq 26,5$ ммоль/л (0,3 мг/дл) протягом 48 год або на ≥ 50 % протягом останніх 7 днів АБО
- зниження темпу діурезу $< 0,5$ мл/кг протягом > 6 наступних годин
- Необхідний детальний збір анамнезу!



Гломерулонефрит

- Гломерулонефрит (ГН) = гетерогенна група захворювань, що характеризуються запальним процесом, що вражає виключно, або головним чином, ниркові клубочки.

- *Гідралазин*
- *Бутадіон*
- *Сульфаніламід*



- Ризик підвищується при тривалому застосуванні!

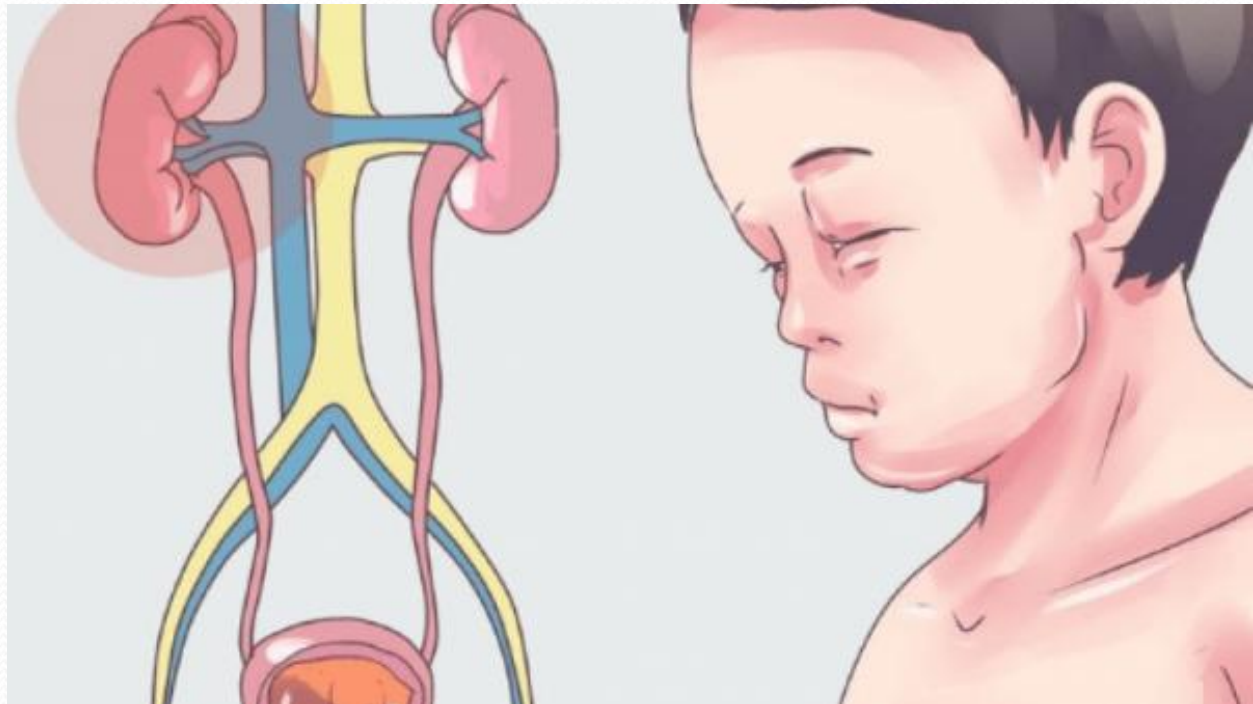
Гломерулонефрит. Клініка

- **Нефротичний синдром**

- Появі набряків передують: слабкість, відчуття втоми, біль голови і біль у животі, втрата апетиту, нудота, порушення менструального циклу.
- Спінювання сечі (через високий вміст білка).
- Спочатку м'які набряки виникають симетрично і їх розташування залежить від положення тіла (вранці — часто набряки обличчя, ввечері — набряки стоп і литок).
- Зазвичай набряки виникають, коли затримка рідини в організмі дорослої людини становить 4–5 л.
- По мірі прогресування нефротичного синдрому може з'явитися транссудація рідини в порожнинах тіла.

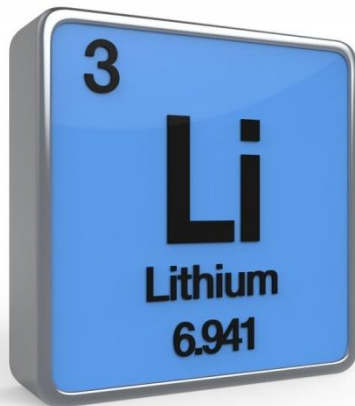
Гломерулонефрит. Клініка

- **Нефротичний синдром. Діагностичні критерії**
 - Щоденна втрата білка з сечею $>3,5$ г/1,73 м²
 - Гіпоальбумінемія
 - Гіперліпідемія
 - набряки



Нефротичний синдром

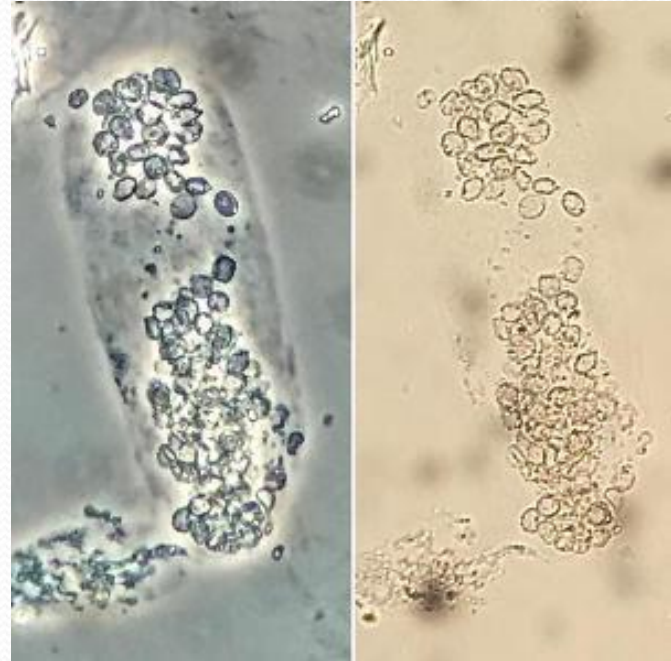
- *Препарати золота*
- *Д-пеніциламін*
- *Препарати літія*



Гломерулонефрит. Клініка

- **Нефритичний синдром**

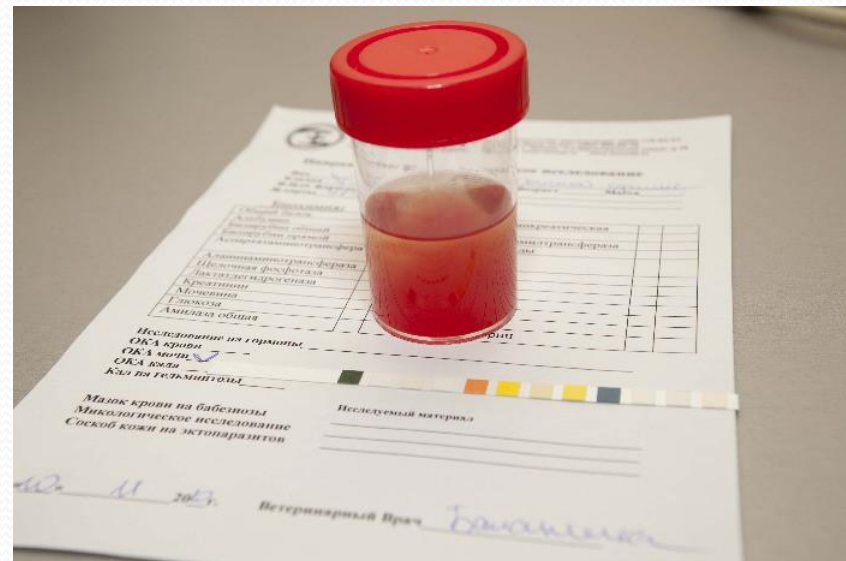
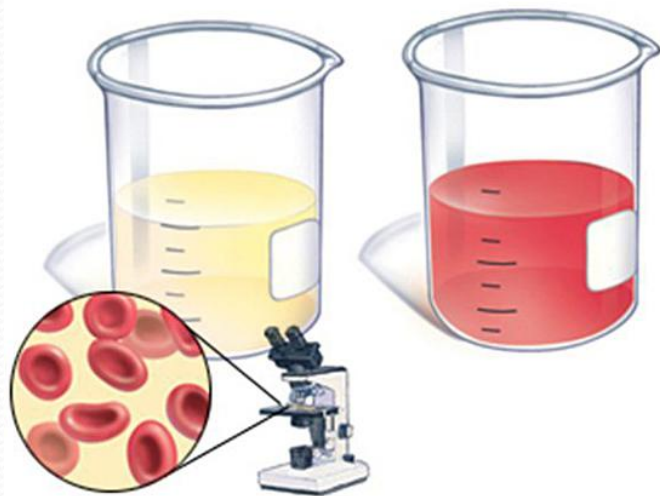
- Артеріальна гіпертензія
- Зниженням діурезу
- Помірні набряки



- Загальний аналіз сечі показує протеїнурію $\leq 3,5$ г/добу і активний осад сечі (вилужені та різні за формою еритроцити, зернисті і еритроцитарні циліндри).

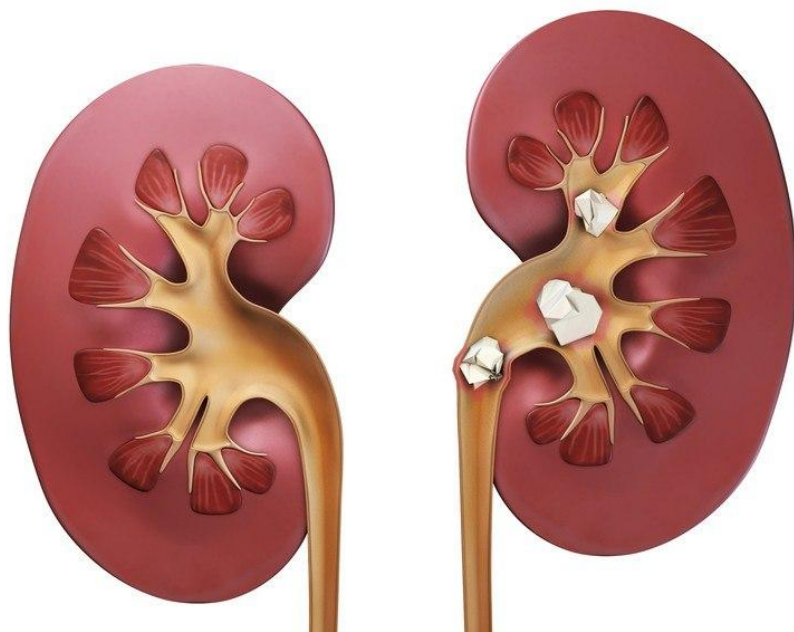
Гломерулонефрит. Клініка

- **Безсимптомна мікрогематурія з протеїнурією чи без**
 - Присутня постійна або періодична мікрогематурія, в періоди загострень також гематурія з протеїнурією різного ступеня, що не перевищує нефротичних значень.



Сечокам'яна хвороба (нефролітіаз)

- *Кальційвмісні препарати*
- *Хіміотерапевтичні препарати*
- *Сульфаніламід*



- Ризик збільшується при тривалому застосуванні

Сечокам'яна хвороба (нефролітіаз)



Сечокам'яна хвороба (нефролітіаз).

Клініка

- Типовим симптомом є ниркова коліка — біль у поперековій ділянці, іррадіює у симфіз лобка, зовнішні статеві органи та внутрішню поверхню стегон, а якщо блокується уретра — біль проявляється вище лобкової ділянки. Біль виникає, коли камінь рухається і протискується через вузький просвіт сечоводу.
- Може супроводжуватися нудотою і блюванням, позивами до сечовипускання і частим сечовипусканням у невеликих кількостях (дизурія), навіть гіпотонією та зомлінням (при дуже інтенсивному болю), іноді гематурією.
- При фізикальному обстеженні: біль у поперековій ділянці з боку коліки (**різко позитивний симптом Пастернацького**) та підвищення напруження м'язів на боці коліки.

Гостра фосфатна нефропатія

- Пошкодження нирок після швидкого розвитку нефрокальцинозу внаслідок перорального прийому препарату, що містить фосфати (**найчастіше фосфат натрію**) з метою приготування кишківника до колоноскопії.
- Ниркова недостатність може виникнути протягом декількох днів після навантаження фосфатами, їй часто передують інші симптоми гострої гіперфосфатемії і гіпокальціємії (**судоми, порушення свідомості, гіпотензія**).
- Пошкодження нирок найчастіше



Гостра фосфатна нефропатія

- Факторами ризику виникнення гострої фосфатної нефропатії є:
 - похилий вік,
 - існуюча ХНН,
 - дегідратація,
 - висока доза фосфатів.
- **Профілактика:** уникайте фосфатних препаратів (не використовуйте в пацієнтів з ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²), а якщо вже їх використовуєте, то пам'ятайте про *відповідну гідратацію хворого перед процедурою приготування кишківника, під час неї та у проміжках ≥ 12 год між дозами.*

Ураження нирок при застосуванні пеніцилінів

- **Метицилін** може викликати алергічну нефропатію, інтерстиціальний нефрит.
- Рідше причиною таких патологічних станів можуть виступати **бензилпеніцилін, ампіцилін і оксацилін**.
- Домінуючими симптомами є підвищення температури тіла й гематурія (макроскопічна або мікроскопічна).

Пеніциліни

#Antimicrobial Medicine



Ураження нирок при застосуванні цефалоспоринів

- Для **цефалоспоринів**, особливо **I-го покоління**, які виводяться з організму шляхом екскреції нирковими канальцями, характерний негативний вплив на **функцію нирок**.



- У цьому випадку нефротоксичність пов'язана зі здатністю препаратів **накопичуватися в клітинах епітелію ниркових канальців і пригнічувати у них мітохондріальне дихання**.

Ураження нирок при застосуванні цефалоспоринів

- Результатом негативного впливу цефалоспоринів на нирки може бути розвиток:
 - інтерстиціального нефриту (цефалоридин, цефалотин)
 - гострого канальцевого некрозу з наступною олігурією та уремією
 - гострої ниркової недостатності, яка розвивається у 10% випадків нефротоксичного впливу й зазвичай закінчується летально
 - *у 10% випадків застосування цефалоспоринів спотерігаються функціональні зміни нирок*

Ураження нирок при застосуванні цефалоспоринів

- **Цефалексин**, який на 70-80% екскретується через нирки, часто призначають при інфекціях сечовивідних шляхів, може спричиняти розвиток гематурії, оборотної неолігуричної ниркової недостатності.
- **Цефазолін** може провокувати розвиток інтерстиціального нефриту, що у свою чергу призводить до подовження періоду його напіввиведення і підвищення його концентрації у сечі.

Цефалоспори́ни



БЕТА-ЛАКТАМНІ БАКТЕРИЦИДНІ АНТИБІОТИКИ

ПОКОЛІННЯ	ПРЕПАРАТИ	ШЛЯХ ВВЕДЕННЯ	СПЕКТР ДІЇ
I	ЦЕФАЗОЛІН	ПАРЕНТЕРАЛЬНО (В/В, В/М)	ГРАМ (+) КОКИ. ГРАМ (-) БАКТЕРІЇ: ESCHERICHIA COLI, KLEBSIELLA PNEUMON., PROTEUS MIRABILIS, КЛОСТРИДІЇ
	ЦЕФАЛЕКСИН	ЕНТЕРАЛЬНО (PER OS)	
II	ЦЕФУРОКСИМ ЦЕФАМАНДОЛ	ПАРЕНТЕРАЛЬНО (В/В, В/М)	ТАКИЙ ЖЕ, ЯК I У I ПОКОЛІННЯ + ШИГЕЛИ, САЛЬМОНЕЛИ, КЛЕБСІЕЛИ, ВУЛЬГАРНИЙ ПРОТЕЙ, МЕНІНГОКОКИ, ГОНОКОКИ
	ЦЕФАКЛОР ЦЕФУРОКСИМ	ЕНТЕРАЛЬНО (PER OS)	
III	ЦЕФОТАКСИМ ЦЕФТРИАКСОН ЦЕФОПІРАЗОН ЦЕФТАЗИДИМ	ПАРЕНТЕРАЛЬНО (В/В, В/М)	ГРАМ (-) БАКТЕРІЇ ENTEROBACTER, SERRATIA, А ТАКОЖ НАЕМОНИЛУС І NEISSERIA, ЩО ПРОДУКУЮТЬ В- ЛАКТАМАЗИ
	ЦЕФІКСИМ	ЕНТЕРАЛЬНО (PER OS)	
IV	ЦЕФЕПІМ ЦЕФПІРОМ	ПАРЕНТЕРАЛЬНО (В/В)	СИНЬОГНІЙНА ПАЛИЧКА ТА ІНШІ ГРАМ (-) БАКТЕРІЇ, ВКЛЮЧАЮЧИ ШТАМИ, ЩО ПРОДУКУЮТЬ В- ЛАКТАМАЗИ, ГРАМ (+) КОКИ
V	ЦЕФТОВІПРОЛ	ПАРЕНТЕРАЛЬНО (В/В, В/М) ЕНТЕРАЛЬНО (PER OS)	МАЄ АНТИБАКТЕРІАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ ВІДНОСНО СТАФІЛОКОКІВ, РЕЗИСТЕНТНИХ ДО МЕТИЦИЛІНУ
	ЦЕФТАРОЛІН	ПАРЕНТЕРАЛЬНО (В/В, В/М)	

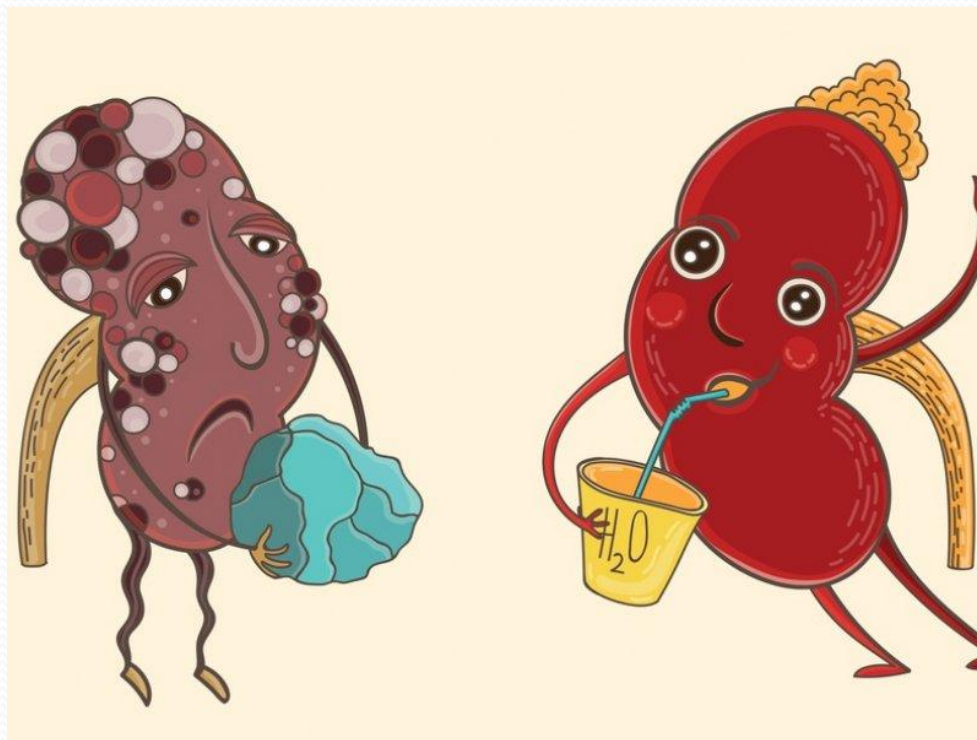
Ураження нирок при

застосуванні аміноглікозидів

- Нефротоксична дія аміноглікозидів реєструється у 8-26% пацієнтів і виникає внаслідок їх **накопичення в корковій речовині нирок**.
- Ранньою ознакою нефротоксичності аміноглікозидів є:
 - ензимурія (аланінамінопептидаза, лужна фосфатаза),
 - протеїнурія,
 - зростання рівню креатиніну в сироватці крові.
- Фактори ризику:
 - похилий вік,
 - низький артеріальний тиск,
 - дегідратація,
 - гіпокаліємія,
 - одночасне застосування петльових діуретиків, інших аміноглікозидів, цефалоспоринів, ванкоміцину, амфотерицину, НПЗП, верапамілу,
 - внутрішньовенних радіоконтрастних засобів поліглюколу, фоскарнету.

Ураження нирок при застосуванні аміноглікозидів

- Найбільш небезпечним є ураження нирок при застосуванні *гентаміцину, амікацину, канаміцину, тобраміцину.*



Ураження нирок при застосуванні поліміксинів

- Нефротоксична дія, яка спочатку може проявлятися *підвищенням рівня креатиніну і сечовини в сироватці крові*.
- Можливий розвиток гострого тубулярного некрозу з вираженою протеїнурією та гематурією.
- Нефротоксична дія *поліміксинів* обумовлена пошкодженням клубочкового апарату нирок і характеризується *альбумінурією, гематурією, набуханням і дистрофією канальцевих клітин*.
- Факторами ризику є попередня ниркова патологія, призначення високих доз, супутнє застосування інших нефротоксичних препаратів.
- Необхідно контролювати *кліренс креатиніну кожні 3 дні, а також регулярно проводити клінічний аналіз сечі*.
- Заходи допомоги: *кальцію хлорид внутрішньовенно, антихолінестеразні препарати*.

Ураження нирок при застосуванні діуретиків

- Тіазидні діуретики можуть призводити до **гіперкальціємії**, що в свою чергу викликає ураження ниркових каналців із поліурією, дегідратацію організму, відкладення фосфатних і оксалатних каменів, розвиток піелонефриту.
- Для корекції гіперкальціємії:
 - з раціону виключають продукти, багаті на кальцій – сир, масло, молоко, яйця.
 - Використовується введення ізотонічного розчину хлориду натрію, оскільки натрій зменшує реабсорбцію Ca в каналцях, вживаються петльові діуретики, що посилюють ниркову екскрецію Ca.

Ураження нирок при застосуванні діуретиків

- *Гіперурікемію* можуть викликати *тіазидові діуретики, рідше – препарати петльової дії та інгібітори карбоангідази.*
- Групу ризику становлять пацієнти з АГ, з вихідно порушеним пуриновим обміном.
- Первинну роль у механізмі гіперурікемії відіграє:
 - зменшення об'єму внутрішньосудинної рідини,
 - зниження ШКФ (діуретики сприяють підвищенню проксимальної реабсорбції уратів, що уповільнює їх екскрецію).
- *Для корекції порушення обміну сечової кислоти, окрім дієти, рекомендується застосування гіпоурекемічного засобу.*

Ураження нирок при застосуванні діуретиків

- *Порушення видільної функції нирок, азотемія*
- Можлива при:
 - тривалій діуретичній терапії, головним чином сильними препаратами у великих дозах.
 - різке обмеження вживання кухонної солі, що сприяє активації РААС, дегідратації, гіповолемії.
- Компенсаторне підвищення реабсорбції іонів натрію за таких умов супроводжується підсиленням реабсорбції сечовини, а при подальшому зниженні клубочкової фільтрації екскреція сечовини та креатеніну продовжує зменшуватися.
- *Для корекції даного побічного ефекту потрібно відмінити діуретики і поповнити об'єм внутрішньосудинної рідини.*

Ураження нирок при застосуванні НПЗП

- Виникають в 1-4% випадків застосування, найчастіше унаслідок прийому *індометацину*.
- Фактори ризику: вік понад 65 років, прийом НПЗП у високих дозах або одночасний прийом декількох протизапальних препаратів, тривалий (більше 3 місяців) прийом НПЗП, жіноча стать, вживання алкоголю.

Ураження нирок при застосуванні кальциферолу (вітаміну D)

- В сечі виявляється багато солей кальцію, білок, лейкоцити і еритроцити, поодинокі гіалінові циліндри.
- Провідною патогенетичною ланкою отруєння є **гіперкальціємія**: вміст кальцію в крові збільшується і досягає 22-23 мг%. Солі кальцію відкладаються в епітелії ниркових каналців і клубочків.
- Для зняття інтоксикації необхідне **введення ретинолу, тіаміну і аскорбінової кислоти. Призначають велику кількість рідини, бідну кальцієм дієту.**

NB! Збільшення виділення кальцію з сечею є ранньою діагностичною ознакою D₂-гіпервітамінозу.

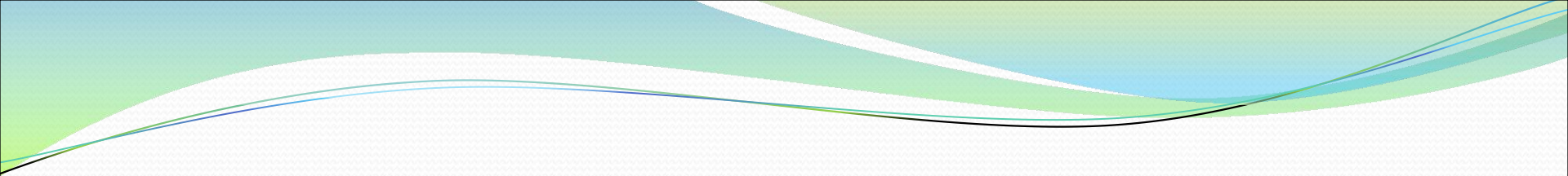
- При призначенні великих доз кальциферолу **аналіз сечі необхідно виконувати щотижня.**

Ураження нирок при застосуванні інгібіторів АПФ

- Можливі:
 - порушення функції нирок,
 - ниркова недостатність,
 - оглігурія;
 - підвищення рівня сечовини, креатинину (*Виникають не часто, носять зворотній характер і нормалізуються після відміни препарату*).

Ураження нирок при застосуванні психотропних ЛЗ

- Рідко – некротичний нефроз (побічна дія фенотіазинової терапії).
- Часто - затримка сечовиділення (імізін).
- Літєва нефропатія.



Швидкість клубочкової фільтрації

Значення ШКФ

- Показник клубочкової фільтрації являється індикатором функції нирок (фізіологічний еквівалент кліренсу креатиніну).
- Розрахунок клубочкової фільтрації є необхідним для визначення дозування більшості ЛЗ, елімінація яких відбувається через нирки.
- Для розрахунку необхідно визначити концентрацію креатиніну у сироватці крові та масу тіла пацієнта.

Таблиця 1. Класифікація стадії
хронічних захворювань нирок за K/DOQI

Стадія	Характеристика	ШКФ (мл/хв./1,73 м ²)
1	Ушкодження нирок з нормальною або підвищеною ШКФ	>90
2	Ушкодження нирок з незначним зниженням ШКФ	60–89
3	Зниження ШКФ середнього ступеня важкості	30–59
4	Виражене зниження ШКФ	15–29
5	Термінальна ниркова недостатність	< 15 (або діаліз)

Значення ШКФ

- Неправильне дозування ЛЗ у хворих із ХЗН може призвести до інтоксикації або неефективності лікування.
- Зокрема, пацієнти старшого віку належать до групи підвищеного ризику щодо прогресування захворювання та розвитку відповідних побічних проявів, зумовлених віковим зниженням функції нирок та поліпрагмазією з приводу супутніх захворювань.
- ХЗН можуть негативно впливати на кровоплин у клубочках, фільтрацію, секрецію та реабсорбцію в канальцях нирок, біоактивацію препаратів у нирках та їх метаболізм.
- Крім того, у таких хворих може порушуватися абсорбція препарату, його біодоступність, зв'язування з білками, об'єм розподілу в організмі та позанирковий кліренс (метаболізм).

Визначення швидкості клубочкової фільтрації та кліренсу креатиніну

Формула Кокрофта-Голта:

$$\text{Кліренс креатиніну} = \frac{(140 - \text{вік}) (\text{вага, кг})}{\text{сироватковий креатинін (мкмоль/л)} \times 0,81} \times (0,85, \text{ якщо стать жіноча})$$

Формула MDRD:

$$\begin{aligned} &\text{Швидкість клубочкової фільтрації} = \\ &186,3 \times (\text{сироватковий креатинін у мкмоль/л} / 88,4)^{-1,154} \times \text{вік}^{-0,203} \times (0,742 \text{ якщо} \\ &\text{ стать жіноча}) \times (1,21, \text{ якщо пацієнт темношкірий}) \end{aligned}$$

Корекція дози

- У пацієнтів із ХЗН величину ударної дози зазвичай коригувати не треба.
- Для корекції дози можна знижувати дозу, збільшувати інтервал часу між введеннями препарату або застосовувати обидва методи.



Дякую за увагу!

