

УДК 615.272: 615.065

Л. В. ДЕРИМЕДВИДЬ, С. М. ДРОГОВОЗ, Е. В. МАТВЄЄВА, І. В. КІРЕЄВ, В. П. ВЕРЕЇТИНОВА

Національний фармацевтичний університет

ДП «Державний експертний центр» МОЗ України

НЕФРОТОКСИЧНІСТЬ ЯК ПРОЯВ ПОБІЧНОЇ ДІЇ ЛІКІВ

У роботі наведено інформацію про основні лікарські засоби з нефротоксичною дією (нестероїдні протизапальні засоби, антибактеріальні препарати, рентгеноконтрастні тощо) та відомості про шляхи її профілактики.

Ключові слова: нефротоксичність; побічна дія ліків; інтенсивна терапія

ВСТУП

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 ПР – 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 ЛЗ виникають у 10-15 осіб на кожні 100 хворих [3].

Усі ПР можна умовно розділити на дві категорії – невідворотні, зумовлені індивідуальною відповіддю організму чи фармакологічними властивостями власне ЛЗ та 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 до інтенсивної терапії, у 12 % випадків призводять до подовження строків перебування у стаціонарі, в 1 % ПР становлять причину 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. Нефротоксичність – це здатність хімічних речовин, діючи на організм немеханічним способом, викликати структурно-функціональні порушення роботи нирок [3-8, 10]. Як свідчить статистика, серед пацієнтів літнього віку частота медикаментозної нефротоксичності досягає 66 %. Найбільш поширеними патофізіологічними механізмами, за якими виникає медикаментозна нефротоксичність, є порушення гемодинаміки в клубочках, токсичний вплив на епітелій канальців, запалення, нефропатія, кристалурія, раб-

доміоліз і мікроангіопатія, імунні та аутоімунні реакції [6]. Нефротоксичні ПР на ліки можуть мати як ренальний (на рівні клубочкової фільтрації, канальцевої 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 проти-вірусним препаратам, деяким діуретикам [3-7, 9].

Однією з найпоширеніших груп препаратів, які використовуються в амбулаторній і клінічній практиці, є НПЗЗ та ненаркотичні анальгетики. Близько 30 млн людей щодня приймають НПЗЗ. Ці препарати блокують циклооксигеназу і цим перешкоджають утворенню простагландинів, які чинять прозапальну дію. В той же час простагландини P_{gI}₂ та P_{gE}₂ збільшують кровообіг у нирках. Крім того, простагландини зменшують реабсорбцію іонів натрію та хлору в канальцях, що збільшує діурез. До того ж НПЗЗ погіршують процеси окиснювального фосфорилування та тканинного дихання, сприяють активації апоптозу [3, 4].

НПЗЗ-нефропатія (частіше виникає у жінок) може виявлятися як гострий інтерстиціальний нефрит, порушення внутрішньоклубочкової гемодинаміки, хронічний інтерстиціальний нефрит, гломерулонефрит тощо.

З метою попередження НПЗЗ-нефропатії деякі автори радять застосовувати триметазидин, який зменшує негативний вплив НПЗЗ на клубочкову фільтрацію і попереджає розвиток ензимурії, не знижуючи протизапальні ефекти НПЗЗ [6].

Другою поширеною групою ліків, які мають нефротоксичну дію, є антибактеріальні засоби [3, 6, 8].

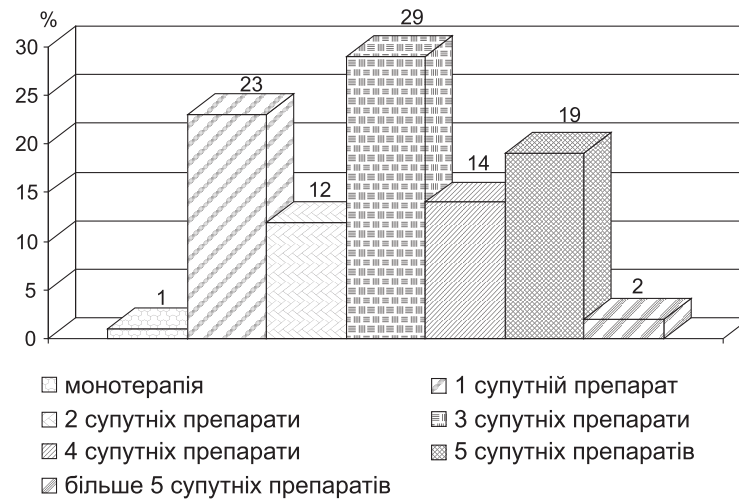


Рис. Частота виникнення ПР залежно від кількості призначених ЛЗ.

Аміноглікозиди та амфотерицин В чинять токсичний ефект на епітелій каналців та збільшують резистентність до вазопресину; β -лактами і рифампіцини можуть спричинити гострий інтерстиціальний нефрит та викликати гломерулонефрит. Крім того, ризик нефротоксичних ПР збільшується при комбінації із салуретиками, зокрема фуросемідом, цефалоспоринами, амфотерицином В, ванкомицином. Зменшити нефротоксичні прояви антибіотикотерапії можна за рахунок хронофармакологічних підходів – зміщення введення препаратів з раннього ранкового введення на пізніший час (після 10 ранку).

Менш поширеними є нефротоксичні ефекти серцево-судинних засобів, у тому числі β -адреноблокаторів, сартанів, діуретиків та ІАПФ. Ці препарати призводять до порушення внутрішньоклубочкової гемодинаміки, оскільки знижують артеріальний тиск і опосередковано можуть зменшувати фільтраційну спроможність нирок. У той же час ІАПФ як чинять нефропротекторну дію, так і можуть викликати зменшення клубочкової фільтрації у пацієнтів з розповсюдженим атеросклерозом судин нирок на фоні застосування НПЗЗ, але при значній дегідратації. Зазвичай ця гемодинамічна ниркова недостатність є оборотною, то ж у більшості випадків для їх корекції проводять заміну ЛЗ [1, 2].

Інгібітори протонної помпи (ланзопразол, омепразол, пантопразол) також можуть спричиняти такі нефротоксичні ПР, як гострий інтерстиціальний нефрит [3, 8].

Нефротоксичні ПР притаманні і рентгеноконтрастним засобам (насамперед на основі гадолінію та ін.), особливо при застосуванні їх у пацієнтів з високим ризиком ниркової недостатності. Також факторами ризику є вік пацієнтів (понад 70 років), наявність цукрового діабету, серцевої недостатності, повторне введення контрасту. Запобігти цьому можна шляхом адекватної гідратації пацієнта та скасування (за можливою) супутніх нефротоксичних ліків. Доцільне вжи-

вання ацетилцистеїну, який завдяки антиоксидантній дії та як донатор сульфгідрильних груп і стимулятор синтезу глутатіону зменшує нефротоксичність рентгеноконтрастів [6, 7].

До речовин, що спричиняють постренальні ураження нирок у вигляді кристалічної нефропатії, відносять сульфаніламідні (сульфадіазин, ко-тримоксазол та ін.) та противірусні препарати (ацикловір, фамцикловір, індинавір), а також високі дози аскорбінової кислоти, триамтерен, метотрексат. Для профілактики цих ускладнень використовують залуження сечі (триамтерен, сульфаніламід, метотрексат) [8-10].

Значна нефротоксичність притаманна протипухлинним препаратам. Серед них найбільш нефротоксичними є препарати платини. Так, за даними літератури комбінація іринотекан + цисплатин, яку використовують для лікування хворих на дрібноклітинний рак легенів, викликала пошкодження нирок у 25 % випадків, що потребувало зниження дози цисплатину на різних етапах лікування. У тому ж дослідженні відзначалося, що поєднання цисплатину з доцетакселом викликало нефротоксичні ПР у 21 % випадків, з етопозидом – у 23 %. Водночас комбінації препаратів без платини ушкоджують нирки рідше [7].

Метою наших досліджень були дані карт-повідомлень про випадки ПР у Харківській області за період 2006-2013 рр. При аналізі понад 5000 карт-повідомлень про ПР ліків зміни з боку сечовидільної системи та нефротоксичні прояви були виявлені лише у 0,13 % випадків (в Україні – середній показник складає 0,2 %) при використанні антибіотиків-аміноглікозидів та НПЗЗ. Це зовсім не співвідноситься з даними літератури про більшу кількість ПР ліків із нефротоксичною дією у світовій медичній практиці [6, 8-10].

Також ми встановили, що найчастіше розвиток нефротоксичних проявів ПР спостерігався при одночасній фармакотерапії трьома і більше ЛЗ (рисунок). Вочевидь у ряді випадків нефротоксичні прояви ПР

можуть бути обумовлені фармакокінетикою ліків та результатом міжлікарської взаємодії [4].

Також результати свідчать про відсутність упередженості лікарів усіх спеціальностей відносно цього типу ПР, про гіподіагностику зазначених станів.

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

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

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] / Н. И. Яблчанский // 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. Кузьминов А. Е. Разработка новых режимов химиотерапии диссеминированного мелкоклеточного рака легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М.: НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2007.
6. Лукьянова Е. М. Нефротоксичность антибиотиков у новорожденных / Е. М. Лукьянова // Качественная клин. практика. – 2002. – № 2. – С. 42-49.
7. Мынкина Н. Ю. Безопасность рентгеноконтрастных средств: фокус на нефротоксичность / Н. Ю. Мынкина // Укр. мед. часопис. – 2014. – № 2.
8. 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.
9. Briguori C. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies / [C. Briguori, F. Airoidi, D. D'Andrea et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 115 (10). – P. 1211-1217.
10. Naughton Cynthia A. Drug-Induced Nephrotoxicity / Cynthia A. Naughton // Am. Fam. Physician. – 2008. – Vol. 78 (6). – P. 743-750.

УДК 615.272: 615.065

Л. В. Деримедведь, С. М. Дроговоз, Е. В. Матвеева, И. В. Киреев, В. П. Верейтинова
НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ

В работе обобщена информация об основных лекарственных средствах с нефротоксическим действием (нестероидные противовоспалительные средства, антибактериальные препараты, рентгеноконтрастные и др.) и сведения о способах его профилактики.

Ключевые слова: нефротоксичность; побочное действие лекарств; интенсивная терапия

UDC 615.272: 615.065

L. V. Derymedvid', S. M. Drogovoz, E. V. Matveeva, I. V. Kireyev, V. P. Vereitinova
NEPHROTOXICITY AS THE MANIFESTATION OF DRUGS SIDE EFFECT

The review presents information about the main drugs with nephrotoxic effect (non-steroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics, roentgen contrast media, etc.) as well as information about ways of its prevention.

Key words: nephrotoxicity; side effect of drugs; intensive therapy

Адреса для листування:

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 16.06.2014 р.