

**ЛЕКАРСТВЕННОЕ ПОРАЖЕНИЕ
ПОЧЕК –
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ
ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОЙ
МЕДИЦИНЫ**

Е.В. Волошинова

Саратов

19 февраля 2014

Е.М. Тареев, 1983г

« По нашему мнению, два раздела почечной патологии- развитие гломерулонефрита вирусной этиологии и, равным образом, лекарственной патологии- представляют два наиболее существенных поля роста медицинской науки, имеющих огромное теоретическое и практическое значение в оздоровлении населения»



«Нефрологическим» может стать
любой больной как при
естественном течении
заболевания, так и в результате
лечения

Академик РАН и РАМН Н.А. Мухин, 2007г.

Большая часть лекарственных препаратов, представленных на фармацевтическом рынке, доступны для *массового* приобретения



14000 таблеток – среднее количество лекарств, употребляемых человеком на протяжении жизни

**«Неуёмная страсть к поглощению
лекарств – основной признак,
отличающий человека от животных»**

Sir William Osler

(1849 - 1919 гг)

Лекарственное поражение почек (ЛПП) – самое частое осложнение лекарственной терапии

клиническое значение проблемы связано как с частотой ЛПП в практике врачей любой специальности, так и с тяжестью клинических проявлений

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Распространение ЛПП среди населения земного шара изучено недостаточно
- Крупные исследования проводились в 90-годы в Европе и касались изучения частоты и исходов лекарственной острой почечной недостаточности (ОПН)
- В настоящее время публикации посвящены в основном анализу госпитальной ОПН лекарственного генеза и рассмотрению отдельных клинических случаев, связанных с использованием новых лекарственных препаратов

На территории бывшего СССР было выполнено единственное эпидемиологическое исследование по изучению частоты применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и ненаркотических анальгетиков (ННА) среди городского населения Риги (Я.П. Залькалис, 1990)

- В США среди всех случаев острого почечного повреждения лекарственно индуцированные составляют 18 – 27 % (Taber S.S., Pasko D.A., 2008)
- Из всех случаев ОПН 6-8% обусловлены приемом НПВП (В.М. Ермоленко, 2000)
- Частота нефротоксического повреждения при использовании аминогликозидов – 10 - 36% (Kaloyandes G.J. et al., 2001)
- В исходе ОПН, индуцированной приемом НПВП и ННА, функция почек не восстанавливается почти у 1/3 больных (В.М. Ермоленко, 2000)

- В структуре причин терминальной почечной недостаточности за последние 20 лет значительно возросла роль анальгетического поражения
- Большую опасность с точки зрения развития нефропатии представляют т.н. **хронические болевые синдромы**, в том числе суставные боли

Классификация лекарственных нефропатий

- **Острые повреждения**

- преренальная азотемия

- ренальные повреждения

- сосудистые

- острый канальцевый некроз

- острый интерстициальный нефрит (ОИН)

- гломерулярные – вторичный ФСГС, МИ

- постренальная обструкция

- (внутриканальцевая, ретроперитонеальный фиброз)

Классификация лекарственных нефропатий

- **Хронические повреждения**

- хронический

- тубулоинтерстициальный

- нефрит (ХТИН)

часто
сочетаются

- Папиллярный некроз, кальцификация сосочков

- **Дисэлектролитемии**

- **Ложное повреждение почек – азотемии без нефропатий**

ОСТРЫЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ

Острый интерстициальный нефрит – острое, нередко обратимое поражение почек с наличием воспалительных инфильтратов (преимущественно лимфоцитарных) в почечном интерстиции

**Более чем у 60% пациентов
развитие ОИН обусловлено приемом
лекарственных препаратов!**

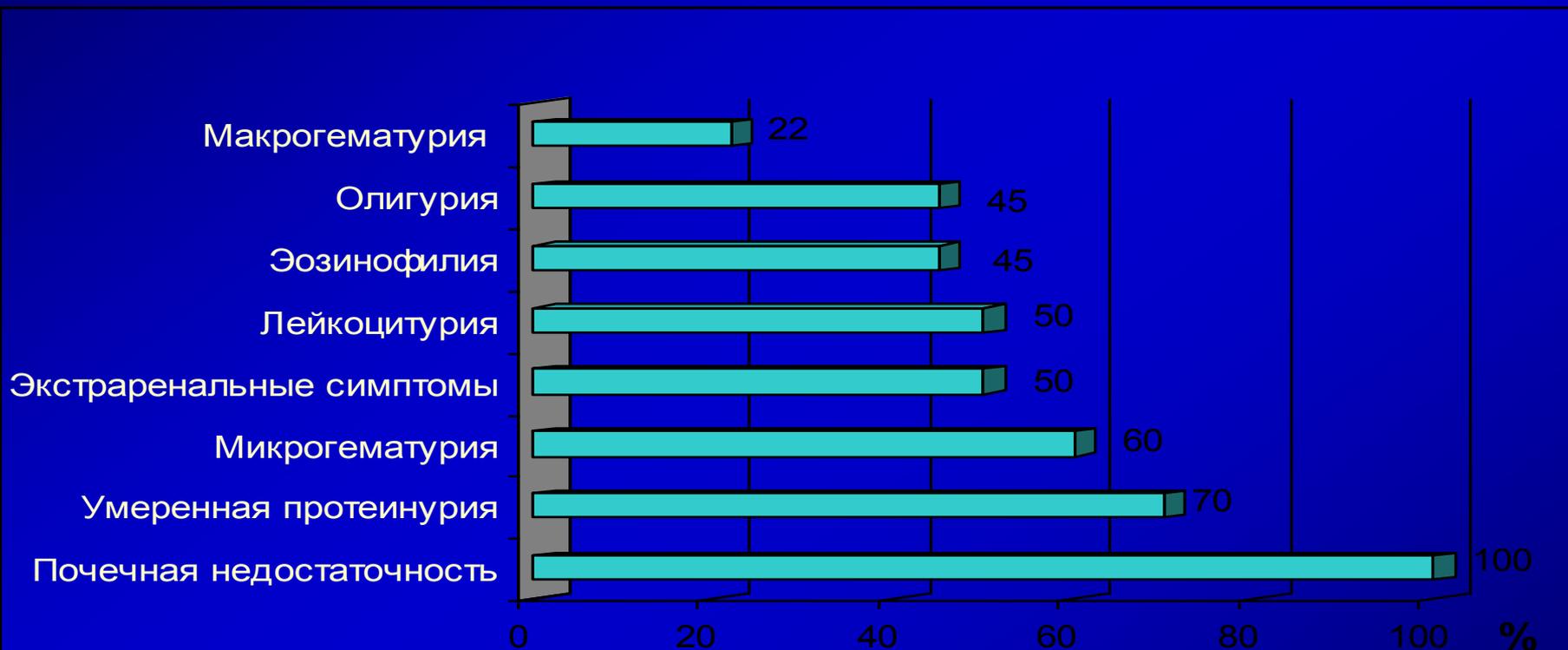


Клиническая манифестация лекарственного ОТИН.ppt

- ОИН диагностируется в 10 % случаев прижизненных нефробиопсий, выполненных по поводу острой почечной недостаточности (ОПН) не ясного генеза
- При диагностике ОПН лекарственного генеза ОИН выявляется в 25 – 30% случаев почечных биопсий

- ОИИ, обусловленный приемом НПВП, как правило, развивается спустя годы после постоянного приема этих препаратов
- В отдельных случаях возможно развитие ОИИ после однократного приема НПВП или ННА, особенно при превышении доз или при сочетанном приеме нескольких нефротоксичных препаратов (полипрагмазии)

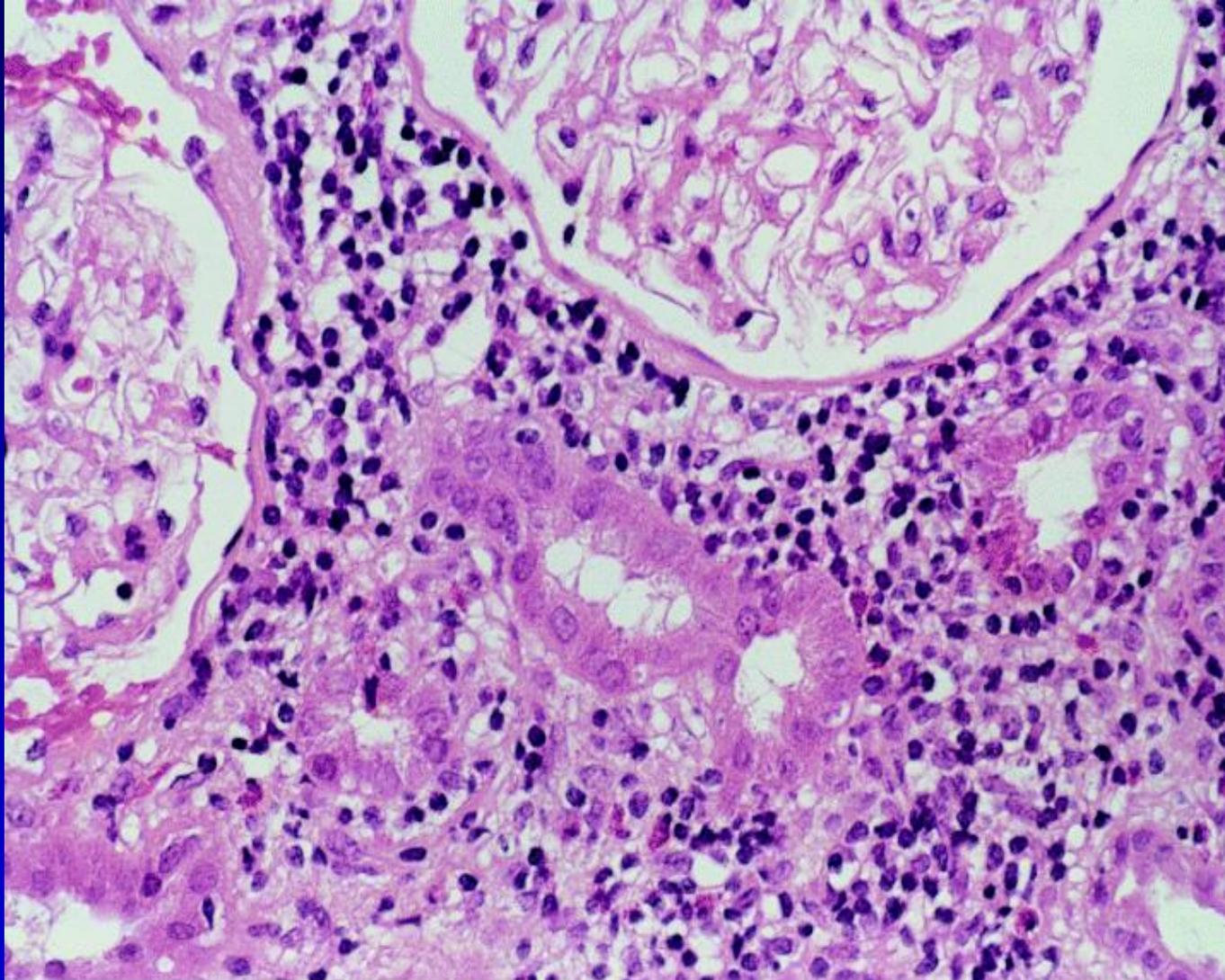
Клинико-лабораторная симптоматика лекарственного ОИН



J.A. Rossert, E.A. Fischer, 2007

ДИАГНОСТИКА ОИН

- ОПН, индуцированная приемом лекарств
- Наиболее точный метод диагностики – нефробиопсия!
- Эозинофилурия как диагностический критерий не используется
- Идентификация причины лекарственного ЛПП возможна при условии монотерапии
- Тест специфической сенсибилизации Т-лимфоцитов в клинической практике широко не используется



Лекарственный ОИН

Отёк и лимфоцитарная инфильтрация интерстиция
Сдавление просвета канальцев

(Robert M., Kevin L D. Hollomby. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. AJG. 2010.)

ЛЕЧЕНИЕ ОИН

- Отмена вызвавшего ЛПП препарата
- Назначение глюкокортикостероидов (ГКС) коротким курсом показано при ОПН, сохраняющейся более 7 дней с момента отмены препарата
- ГКС показаны диализ - зависимым пациентам и при наличии признаков тяжелого интерстициального воспаления по данным морфологического исследования
- Контролируемых исследований по эффективности ГКС при ЛПП не проводилось, рекомендации основаны на ретроспективном анализе
- Влияние использования ГКС на формирование ХБП после ОИН не доказано

ХРОНИЧЕСКИЙ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ

**ХТИН – прогрессирующее сморщивание
паренхимы почек с атрофией канальцев,
макрофагальной и лимфоцитарной
инфильтрацией интерстиция с
последующим интерстициальным
фиброзом**

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ХТИН

Лекарства

- НПВП и ННА
- Иммунодепрессанты (ингибиторы кальцинейрина)
- Цитостатики (препараты платины)
- Диуретики
- Китайские травы
- Препараты лития

Обменные нарушения

- гиперурикемия
- гиперкальциемия
- гипокалиемия
- гипероксалурия

АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

- Наиболее нефротоксичны анальгетики, особенно включающих в себя фенацетин
- Аналогичные анальгетикам изменения могут вызвать НПВП при длительном применении
- Распространенность анальгетической нефропатии соответствует частоте употребления анальгетиков среди населения
- Частота анальгетической нефропатии в структуре терминальной ХПН варьирует от 1% - 3% (США) до 10% - 20% в Австралии и некоторых странах Европы (Бельгия, Шотландия)

Манифестация хронического тубулоинтерстициального нефрита

Постепенное снижение клубочковой фильтрации с незаметным началом

Протеинурия тубулярного типа преимущественно за счет низкомолекулярных белков (α_1 -, β_2 – микроглобулины)

Скудный мочевой осадок

Нефрогенная анемия в относительно ранней стадии ХБП

Различные варианты проксимальной и дистальной канальцевой дисфункции (ренальный тубулярный ацидоз, синдром Фанкони и др.)

Возможна полиурия, синдром «сольтеряющей почки»

Нарушение концентрационной функции почек



Анальгетическая нефропатия
Кальцификация сосочков пирамид

(Jung D C et al. Radiographics 2006;26:1827-1836)

Механизмы почечного эффекта медикаментозных препаратов

Нестероидные
противо-
воспалительные
препараты
(аспирин,
парацетамол,
индометацин,
диклофенак),
селективные
ингибиторы
ЦОГ- 2

- снижение клубочковой фильтрации за счет угнетения синтеза локально-почечных простагландинов
- иногда острый канальцевый некроз за счет резкого снижения клубочковой фильтрации
- нарушение водно-электролитного баланса с задержкой натрия и воды и повышением артериального давления за счет угнетения синтеза простагландинов
- острый тубулоинтерстициальный нефрит
- хронический тубулоинтерстициальный нефрит

Ненаркотические
анальгетики
(фенацетинсодер-
жащие
комбинированные
анальгетические
препараты,
анальгин,
баралгин,
парацетамол и др.)

- хронический
тубулоинтерстициальный нефрит
- острый тубулоинтерстициальный
нефрит
- снижение клубочковой
фильтрации за счет угнетения
синтеза локально-почечных
простагландинов

Антибактериальные препараты

➤ аминогликозиды

➤ острый канальцевый некроз, олигурическая стадия почечной недостаточности

➤ пенициллины,

➤ цефалоспорины

➤ фторхинолоны

➤ острый канальцевый некроз

➤ острый

тубулоинтерстициальный нефрит

Ингибиторы АПФ

➤ снижение клубочковой фильтрации за счет расширения выносящей почечной артериолы

**Диуретики
(тиазиды,
фуросемид,
триамтерен**

➤ хронический калийпенический тубулоинтерстициальный нефрит

**Рентгенконтрастные
вещества**

➤ олигурическая ОПН за счет выраженной вазоконстрикции афферентной артериолы почечного клубочка

Цитостатики	➤ внутриканальцевая обструкция кристаллами уратов, уролитиаз с обструкцией мочевыводящих путей
Ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин А, такролимус)	➤ сужение афферентной артериолы ➤ прямое повреждающее действие на эндотелий сосудов почек и тромбоциты ➤ хронический тубулоинтерстициальный нефрит
Сульфаниламиды	➤ внутриканальцевая обструкция кристаллами сульфаниламидов

Фибраты	➤ острый тубулоинтерстициальный нефрит
H ₂ -гистамино- блокаторы, блокаторы протоновой помпы	➤ острый тубулоинтерстициальный нефрит
Препараты лития	➤ Дистальный почечный канальцевый ацидоз ➤ Прямой токсический эффект на клетки канальцев ➤ Повреждение интерстиция за счет гиперкальциемии
Китайские травы	➤ хронический тубулоинтерстициальный нефрит

- Большинство применяемых в настоящее время лекарственных препаратов могут вызвать острое почечное повреждение
- Одни и те же лекарства могут повреждать почки различными путями
- Многие случаи можно отнести к трудно прогнозируемой индивидуальной непереносимости
- Исход каждого конкретного случая ЛПП трудно предсказуем

ПАЦИЕНТКА Б., 74 ЛЕТ

- Длительное время отмечалась артериальная гипертензия, систематической антигипертензивной терапии не получала
- Бесконтрольно пользовалась НПВП и ННА по поводу болей в животе (хронический панкреатит, дивертикулит толстого кишечника), суставных болей
- В сентябре 2013г. на фоне терапии диклофенаком в течение 7 дней по поводу Herpes zoster - общая слабость, тошнота, рвота
- В ЦРБ по месту жительства креатинин крови - 900 мкмоль/л

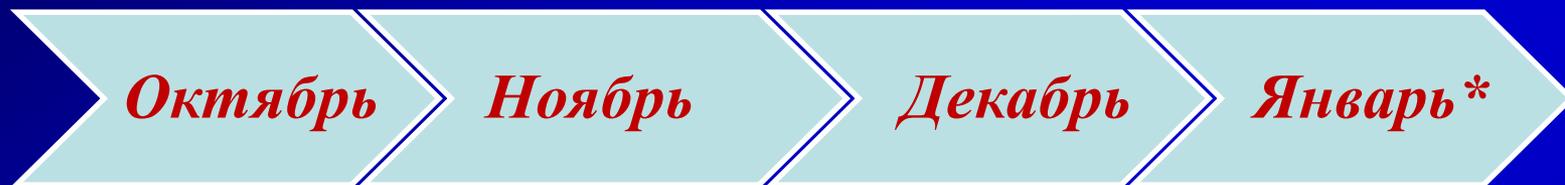
Октябрь 2013, нефрологическое отделение ОКБ

- **Диагноз.**

Острый интерстициальный нефрит
лекарственного генеза.

Артериальная гипертензия 2 стадии, риск 4.

Осложнение. ОПН, неолигурическая форма

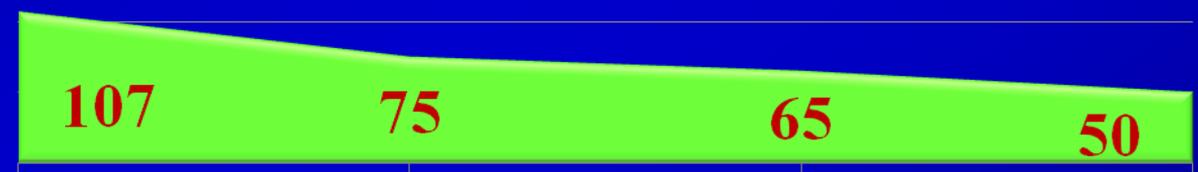


ГД Преднизолон 40 мг

Креатинин,
мкмоль/л



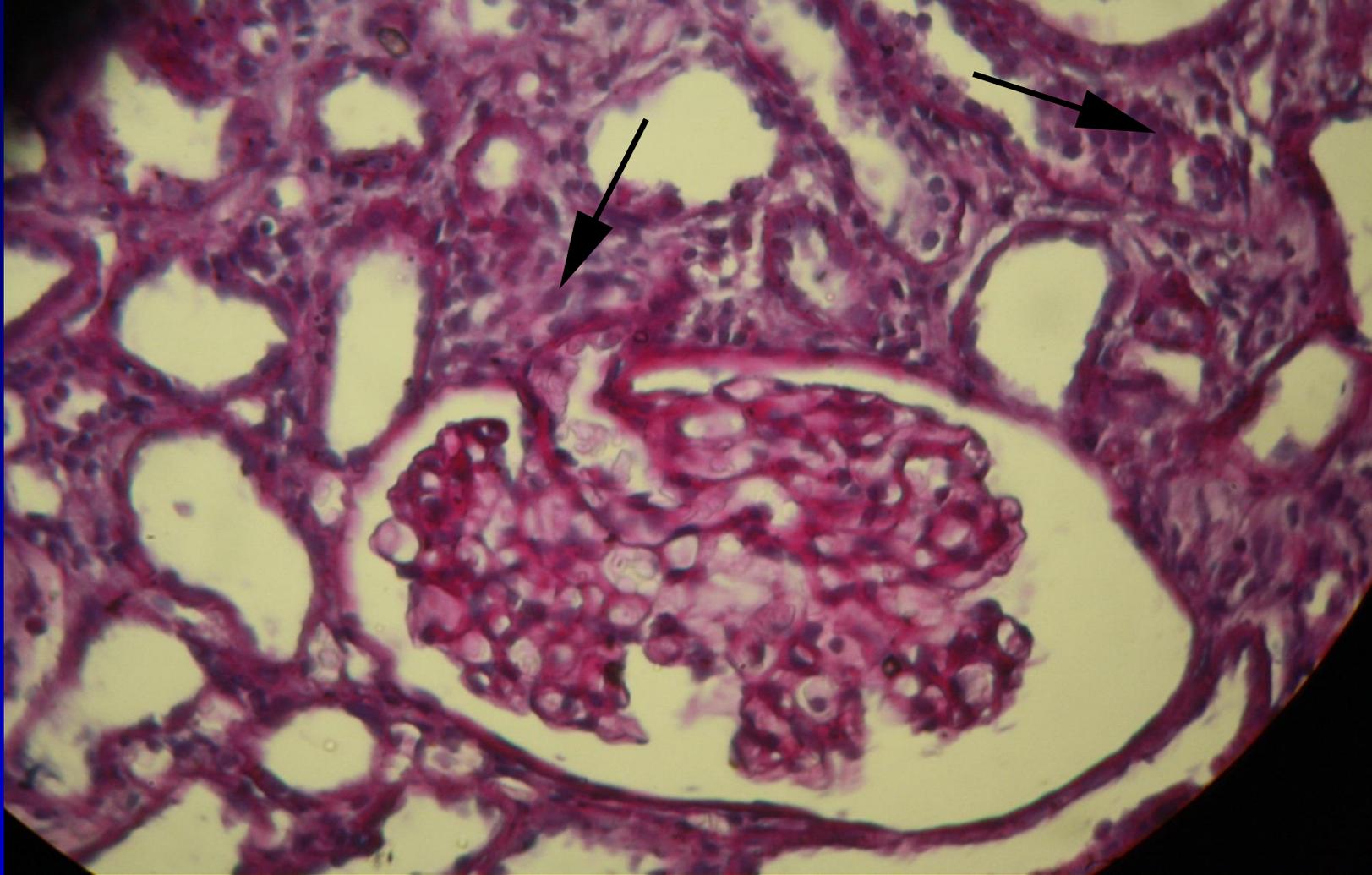
Гемоглобин, г/л



Диурез, мл



* - перерыв в гемодиализе



В строме выраженная неспецифическая инфильтрация, занимающая около 100% стромы коркового и 80% стромы мозгового вещества, с преобладанием лимфоцитов, гистиоцитов, примесью лейкоцитов, пролиферацией фибробластов.

Препарат И.Ю.Хоркиной

- **Нефробиопсия от 16.11.13:**
- Окраски: гематоксилин-эозин, конго-красный, трихром по Массону, серебрение по Джонсу, PAS-реакция.
- В нефробиоптате 2 столбика, представленные корковым и мозговым слоями.
- Клубочки: всего 11 клубочков. **Все нормальных размеров**, единичные сморщены, с утолщением капсул за счёт склероза. Базальные мембраны не утолщены.

Канальцы и строма: В строме выраженная неспецифическая инфильтрация, занимающая около 100% стромы коркового и 80% стромы мозгового вещества, с преобладанием лимфоцитов, гистиоцитов, примесью лейкоцитов, пролиферацией фибробластов, с распространением клеток инфильтрата на капсулы клубочков, отдельные клубочки. Канальцы атрофичны, на других участках просветы их расширены. Эпителий канальцев со снижением высоты эпителиального пласта, в состоянии зернистой дистрофии, местами с утолщением базальных мембран. В просветах канальцев слущенные эпителиальные клетки, белковые цилиндры. Диффузный фиброз стромы.

- Сосуды: Гиперплазия медики стенок мелких артерий и артериол.
- Окраска конго-красным негативная.

Заключение

Описанные изменения соответствуют выраженному хроническому интерстициальному нефриту в фазе обострения на фоне фиброзных изменений интерстиция

На базе нефрологического отделения ОКБ
г. Саратова с 1998 ведется динамическое
наблюдение за пациентами с поражением
почек лекарственного генеза

К концу 2013 г. группа составила
114 человека

За указанный период (15 лет) острые
формы ЛПП диагностированы у
93 человек

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

**оценить значение лекарственного
поражения в плане
формирования хронической
болезни почек**

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

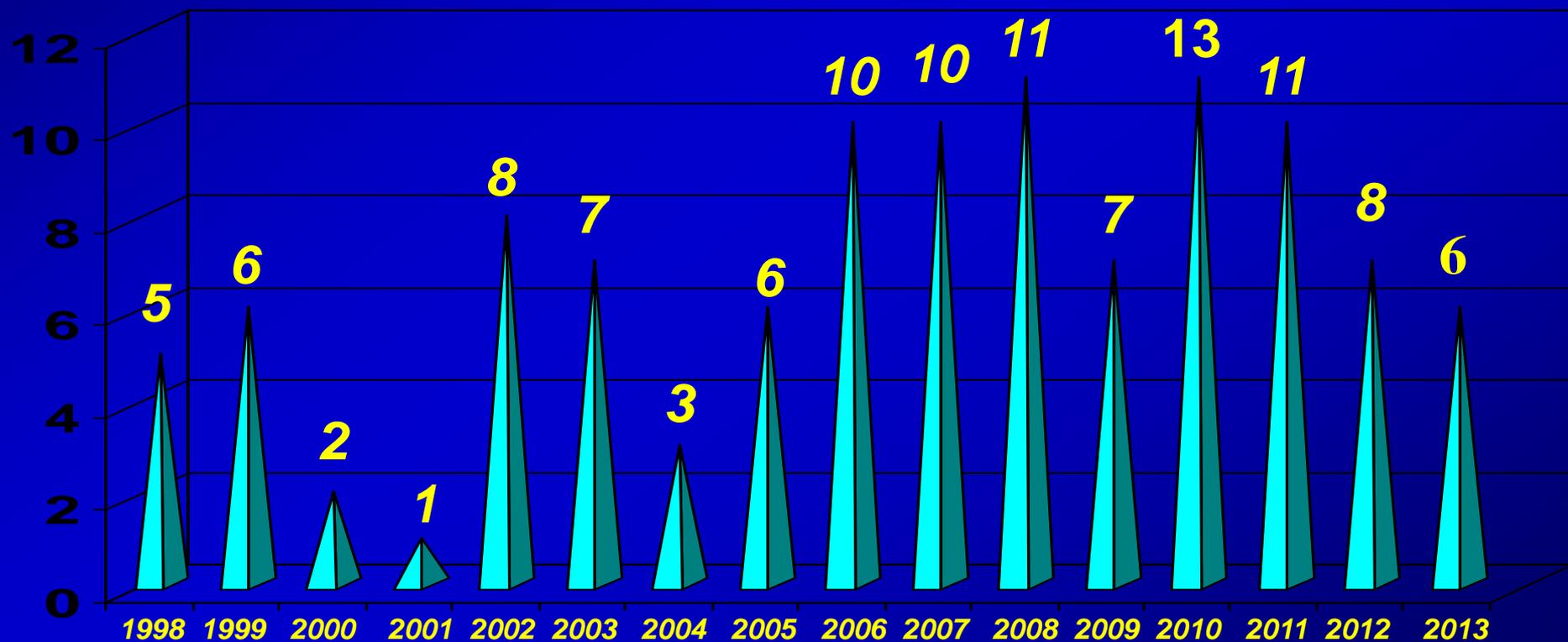
- Изучить особенности острого ЛПП в Саратовской области и его отдаленные исходы
- Оценить влияния лекарственных препаратов на формирование ХБП на примере анализа отдаленных последствий острых форм ЛПП
- Изучить распространенность ХБП у больных с остеоартрозом (ОА), длительно получающих НПВП

Ретроспективному анализу подвергнуты истории болезни пациентов, перенесших острые формы ЛПП

С целью изучения отдаленных исходов перенесенного ЛПП была разработана анкета из 10 вопросов, позволяющих обнаружить симптомы почечного заболевания, в том числе хронической почечной недостаточности (ХПН)

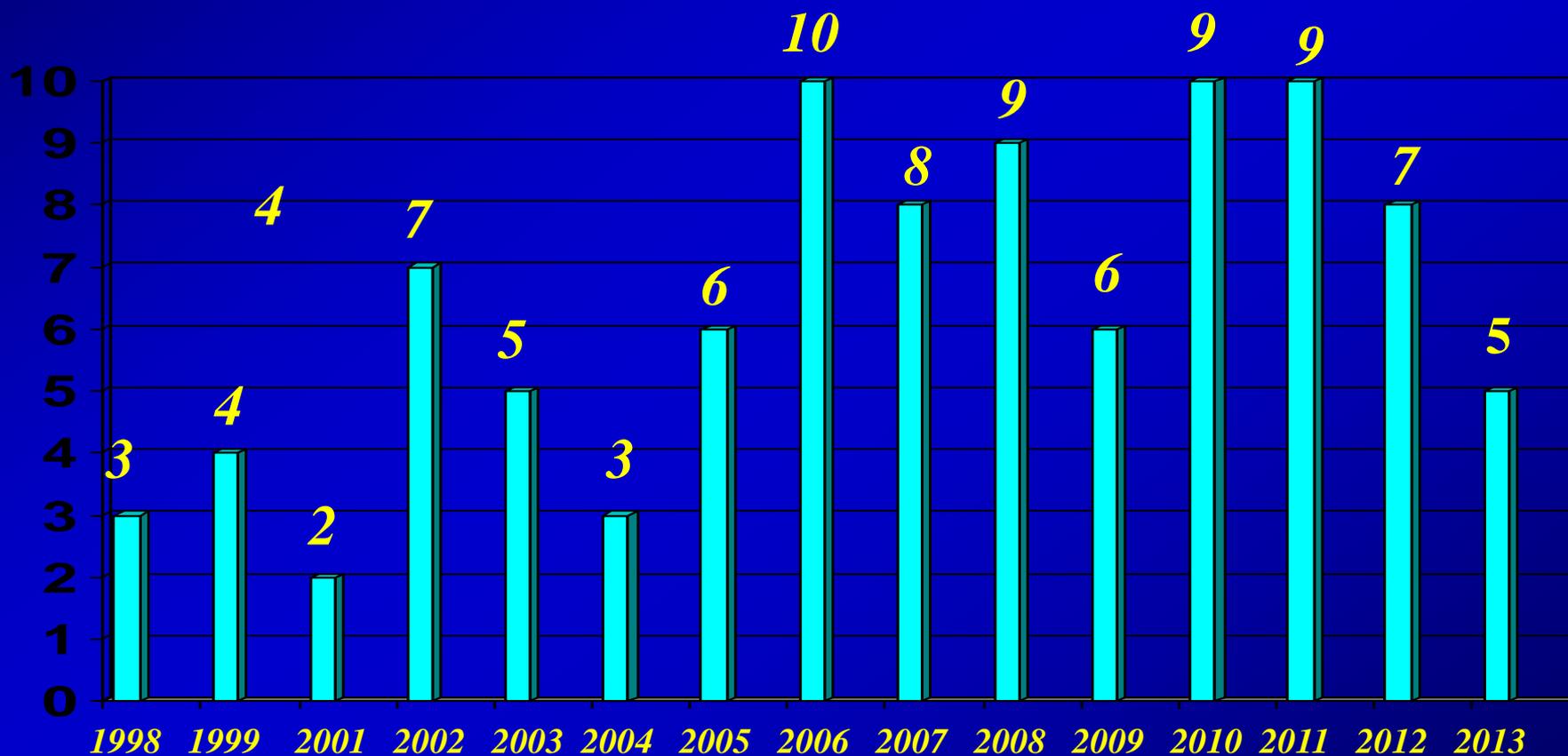
Случаи лекарственного поражения почек по данным нефрологического отделения ОКБ г. Саратова за период с 1998г по 2013г

n=114



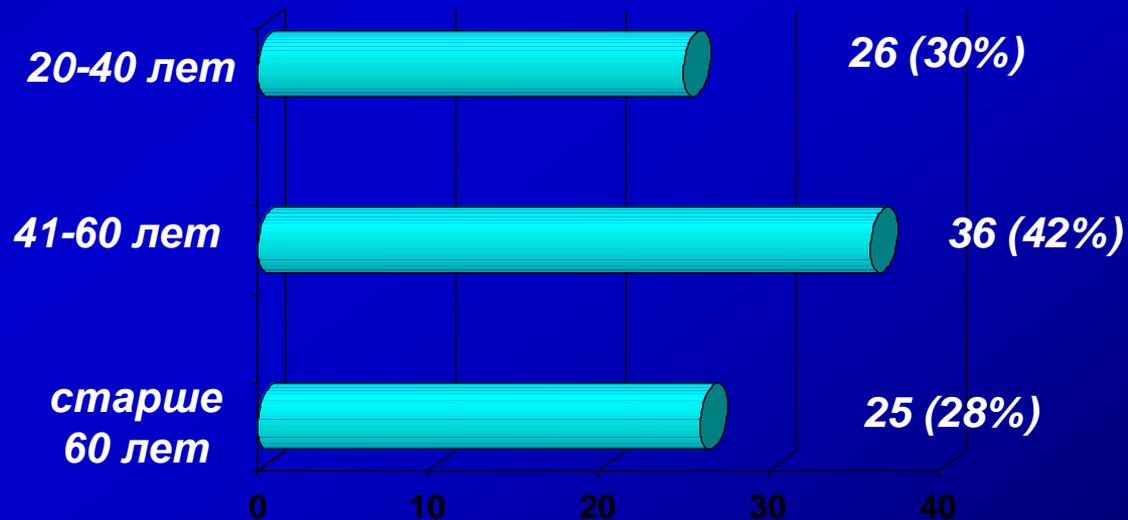
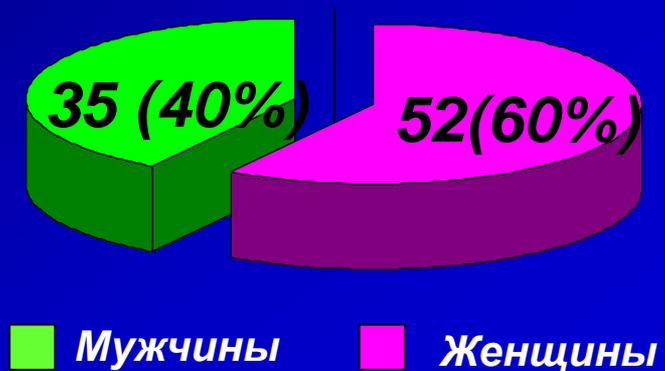
Случаи острого лекарственного поражения почек по данным нефрологического отделения ОКБ г. Саратова с 1998г по 2013г

n=93



Характеристика пациентов по полу и возрасту

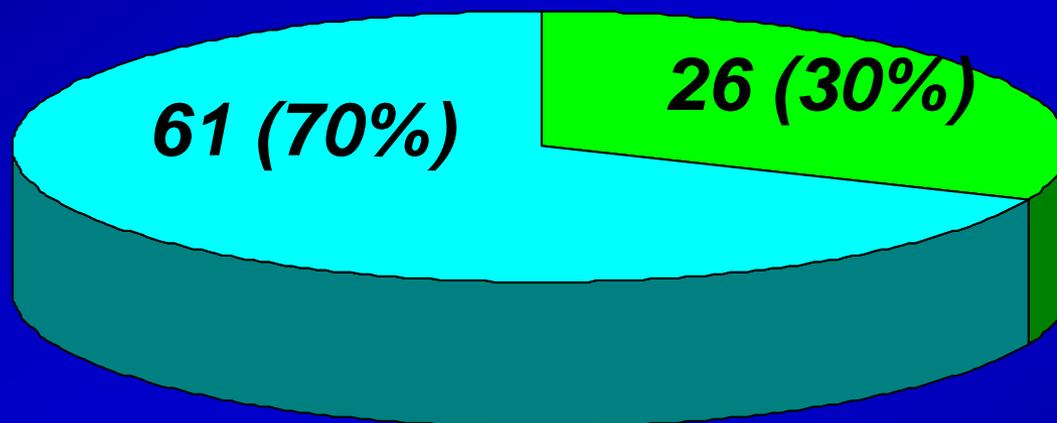
n = 87



Возраст пациентов от 20 до 86 лет

Дозы лекарственных препаратов, вызвавшие ЛПП

n=87

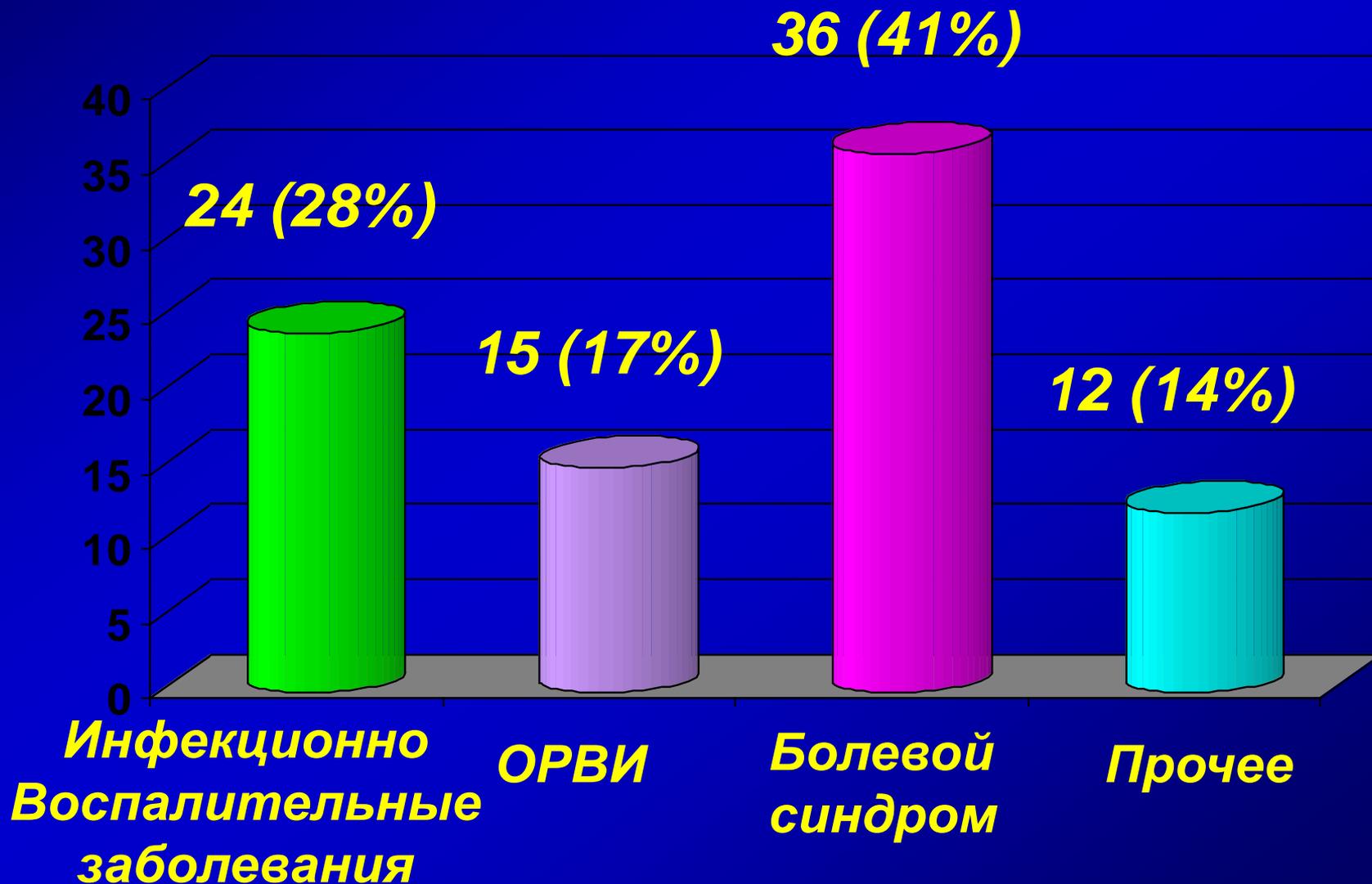


 *Средние
терапевтические*

 *Высокие*

Повод для назначения препарата

N=87

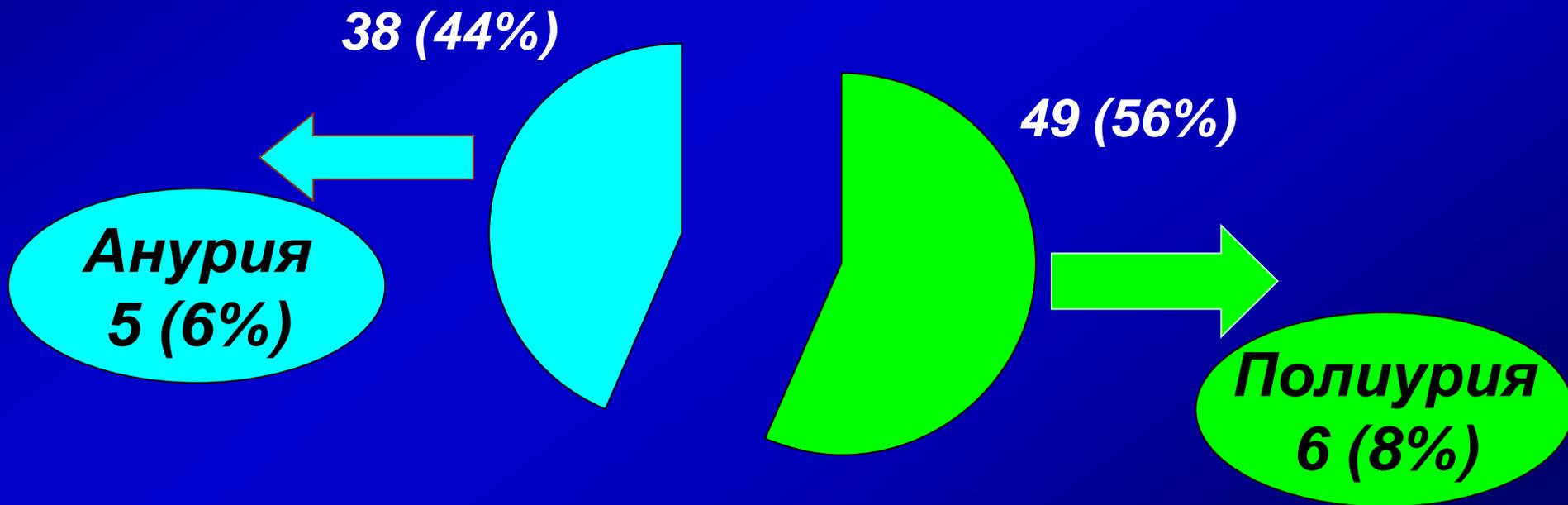


Клиника острой почечной недостаточности

$n = 87$

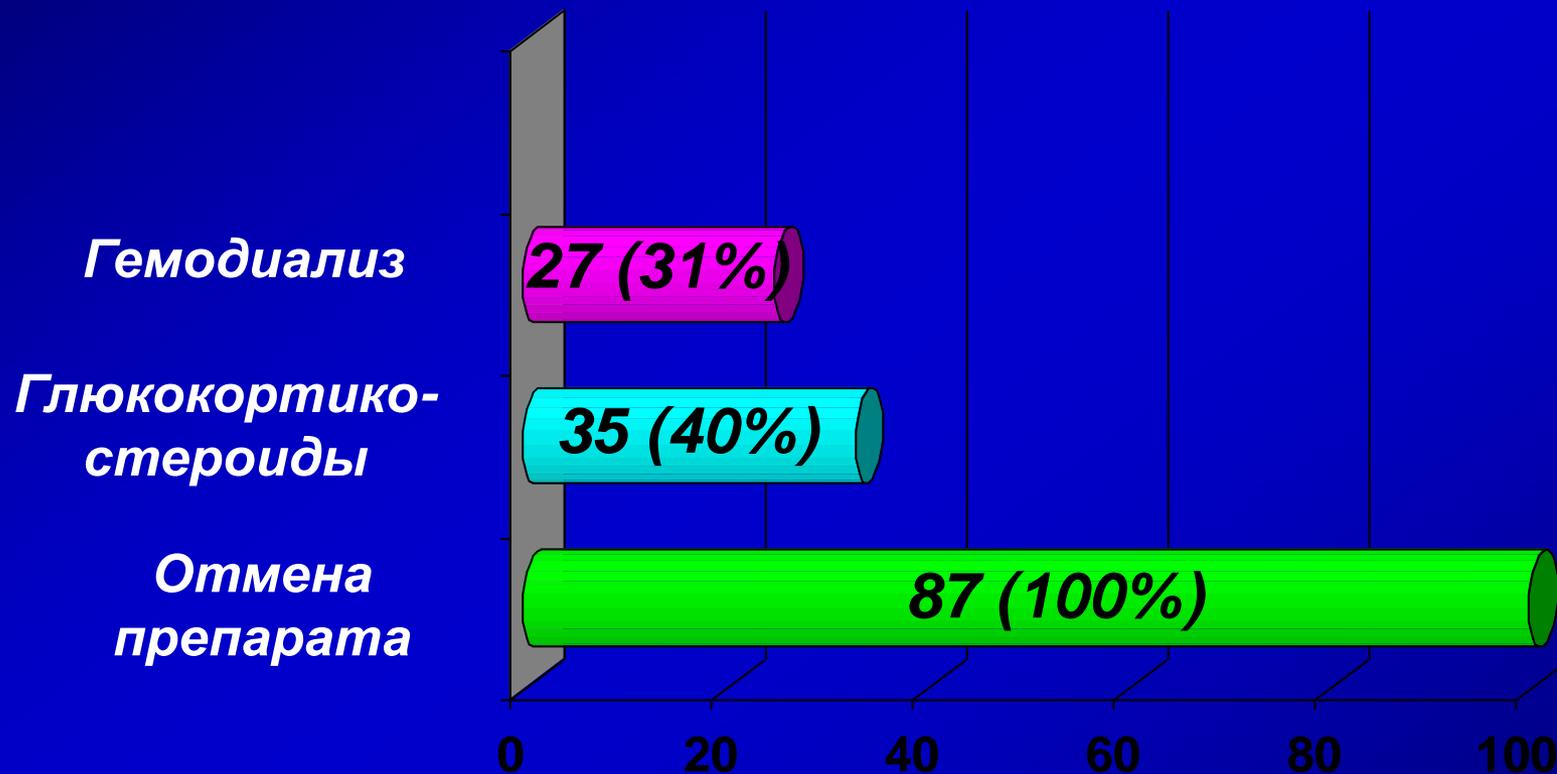
Олигурическая ОПН

Неолигурическая ОПН



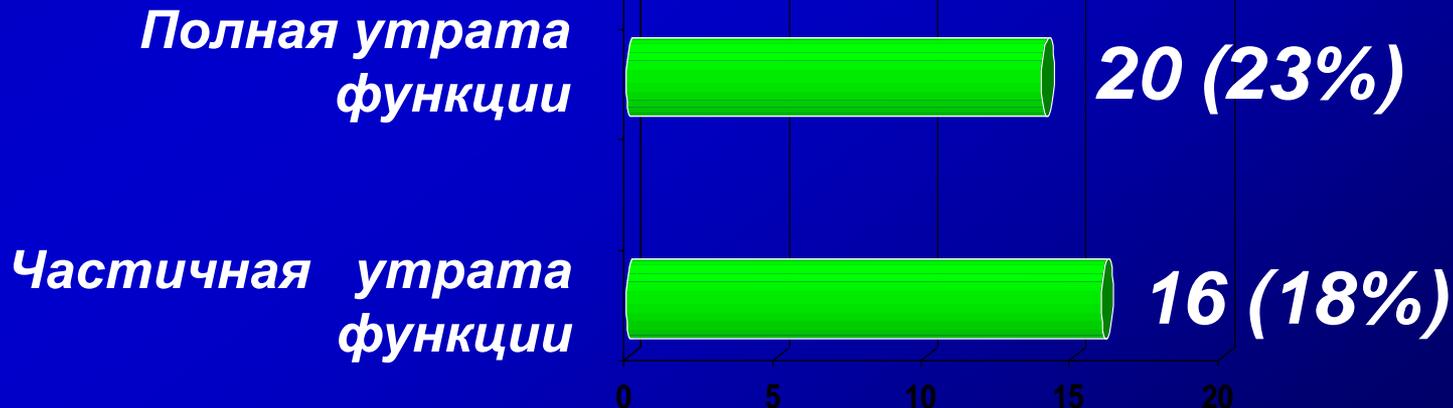
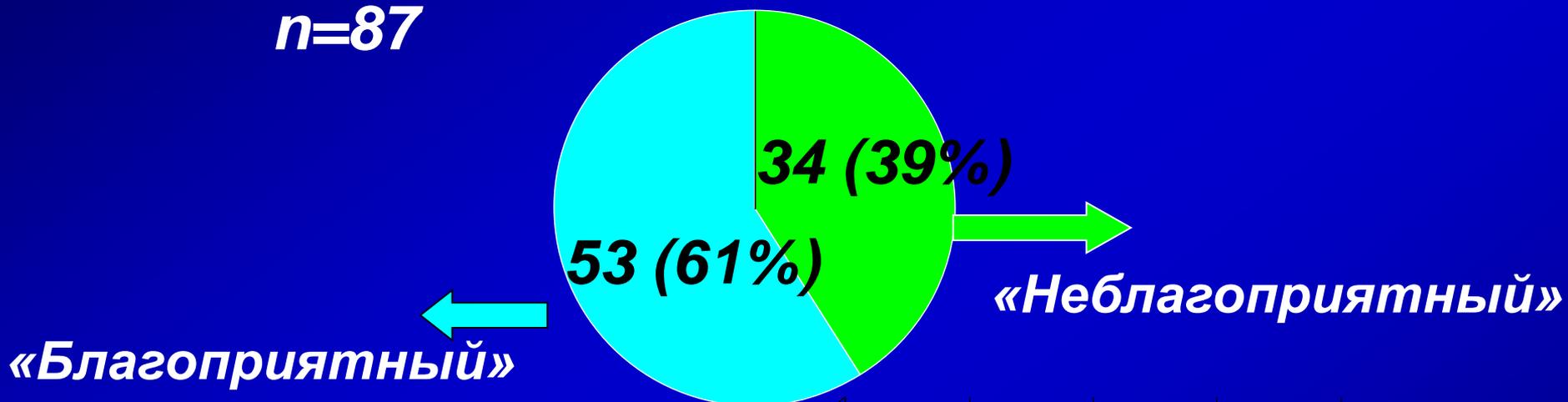
Терапия острых форм ЛПП

N=87



Исходы лекарственного поражения почек к моменту выписки из стационара

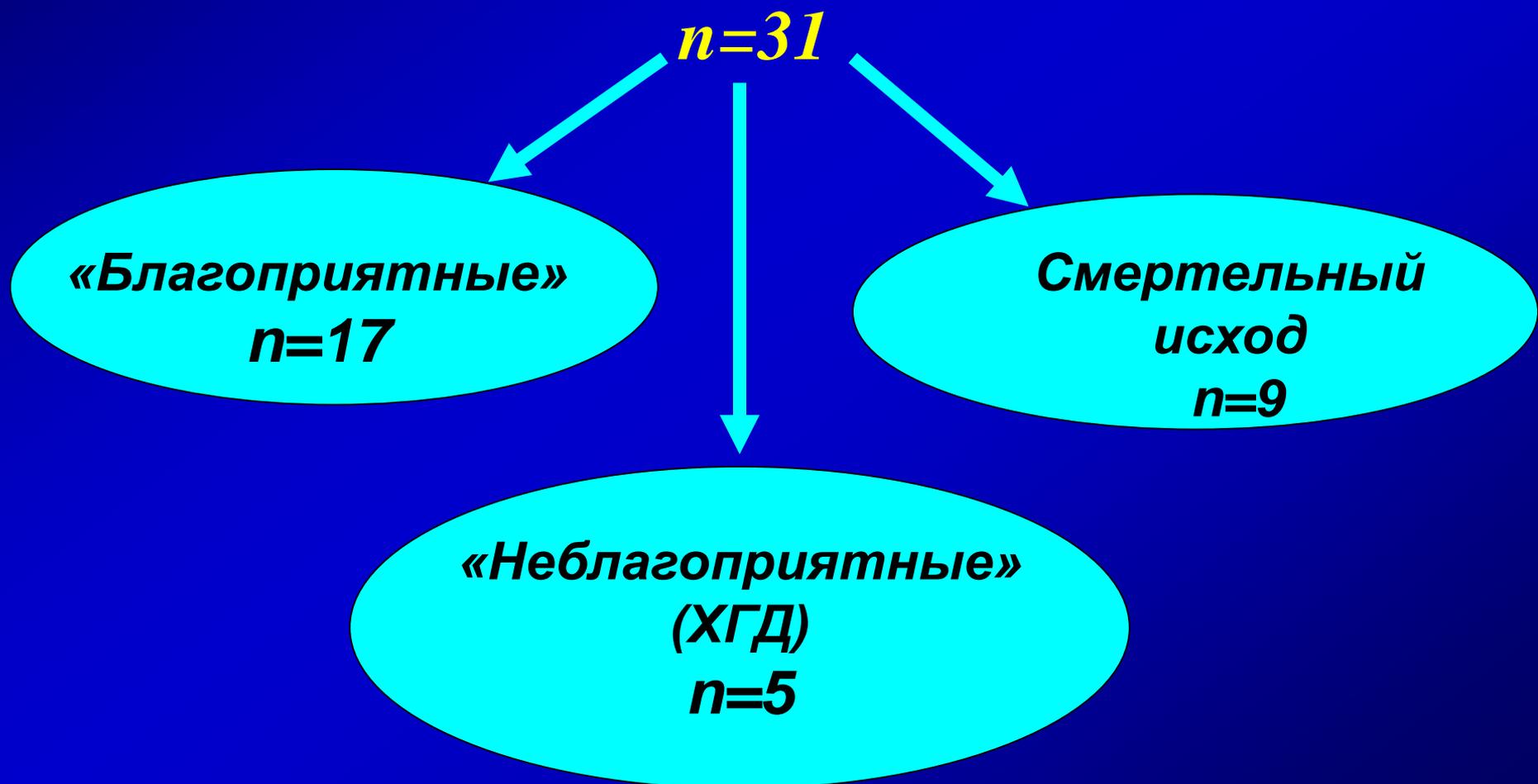
$n=87$



Результаты анкетирования пациентов, перенесших острое ЛПП

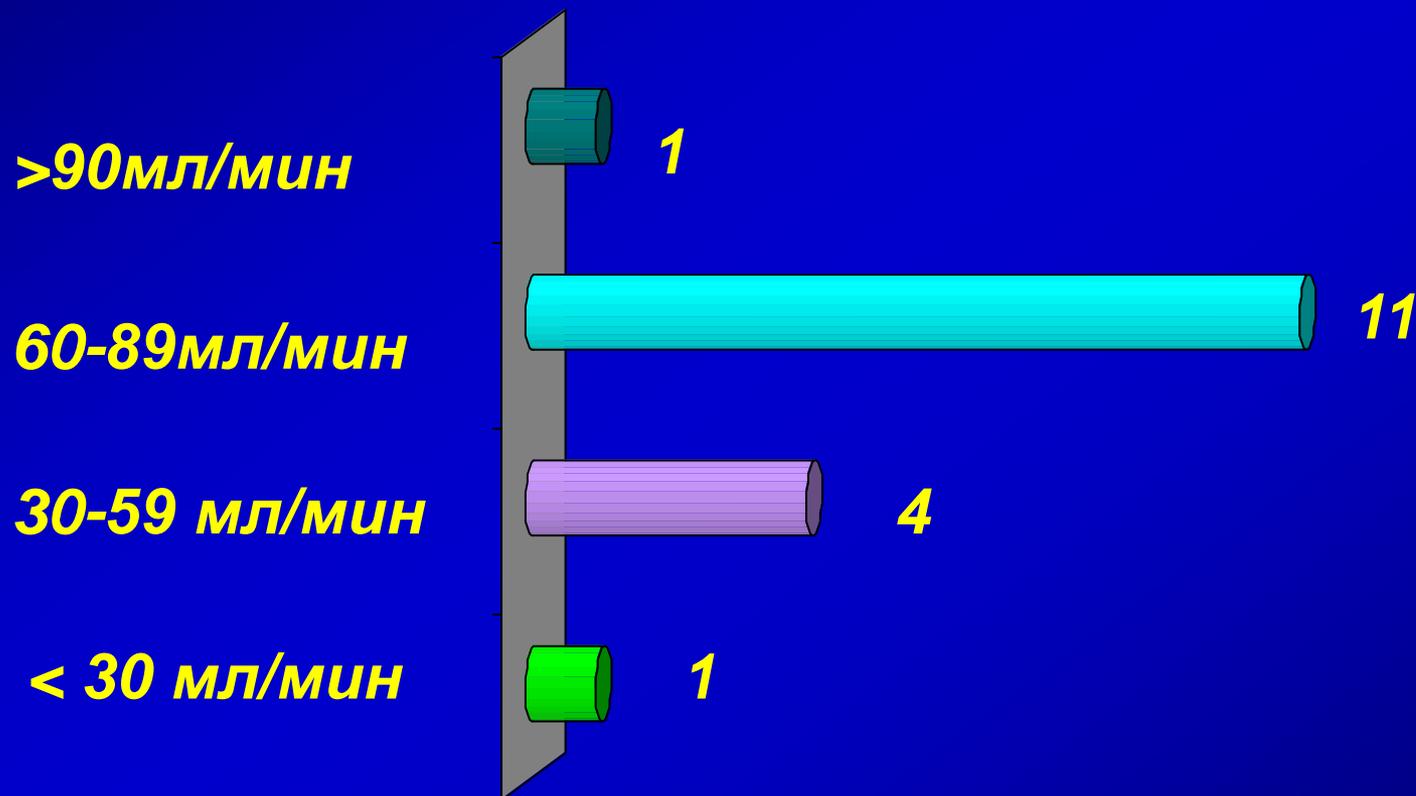
- На вопросы анкеты ответили пациенты или их родственники
- Максимальный срок ретроспективного наблюдения 12 лет, минимальный -2 года

Отдаленные исходы острых форм ЛПП



СКФ по формуле MDRD у пациентов с благоприятным отдаленным исходом ЛПП

n = 17

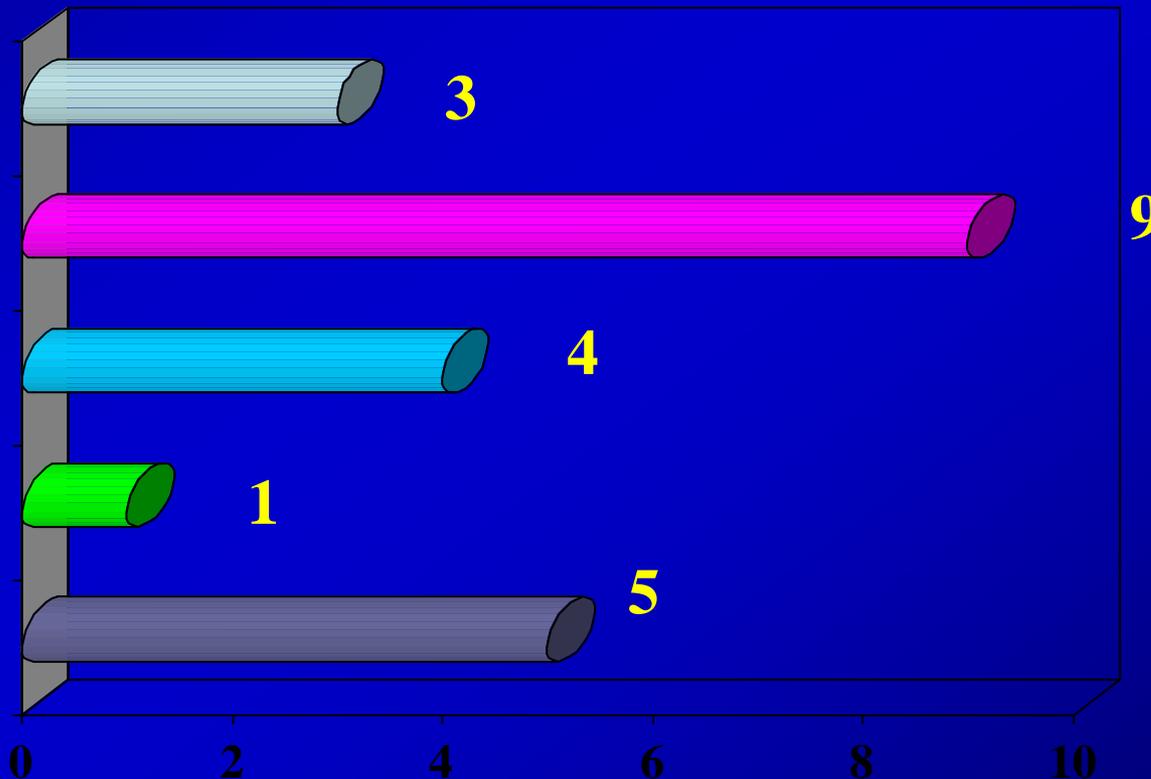


- Из 22 человек , перенесших острую форму ЛПП, нормальное значение СКФ 90 мл/мин выявлено лишь у одного пациента
- Из 11 пациентов с уровнем СКФ 60-89 мл/мин у 9 имеются маркеры почечного повреждения и соответственно установлена 2 ст. ХБП

Стадии ХБП у пациентов , перенесших ЛПП

n = 22

ХБП «-»
2 ст. ХБП
3 ст. ХБП
4 ст. ХБП
5 ст. ХБП ГД



- В исходе ЛПП у 19 пациентов из 22 регистрируется ХБП (4 и 5 стадия – у 6 больных)
- У 15 пациентов из 17 регистрируется АГ по сравнению с 8 на момент острого лекарственного воздействия

Выводы

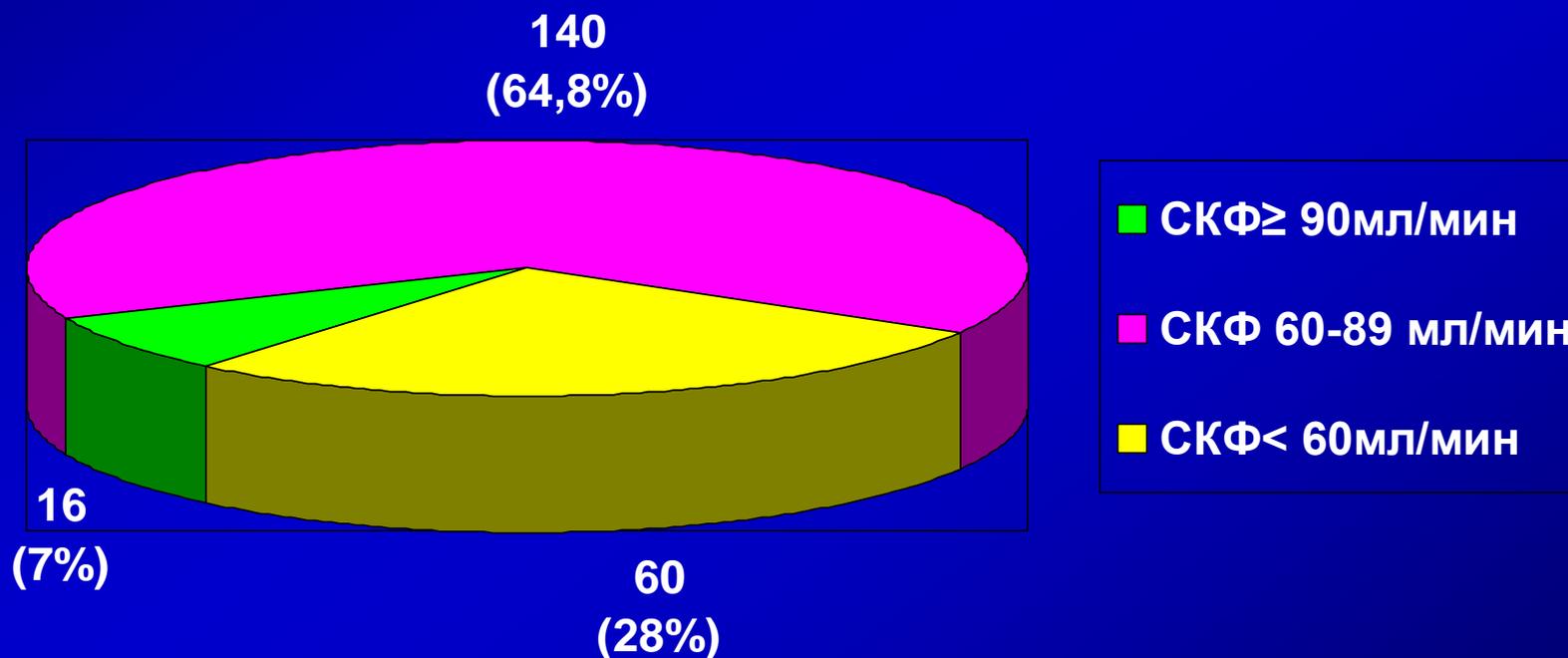
- Подавляющее число пациентов, перенесших острое лекарственное поражение почек имеют через несколько лет ХБП различных стадий, при этом регистрируется артериальная гипертензия

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХБП У
ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ**

- Определена СКФ по формуле MDRD у 216 пациентов с остеоартрозом, находившихся на лечении в ревматологическом отделении Саратовской областной клинической больницы в 2010 году

Распространенность снижения СКФ у пациентов с остеоартрозом

n = 216



Частота хронических заболеваний почек в популяции взрослого населения мира (обобщение имеющихся эпидемиологических данных)

R.Vanholder et al. NDT, 2005, 20: 1048-1051

	Всего в мире	США	Европа
Численность населения	6.000.000.000	389.000.000	800.000.000
КФ<60 мл/мин. (4,7%)	282.000.000	18.283.000	37.600.000
ТХПН	1.750.000	335.000	350.000

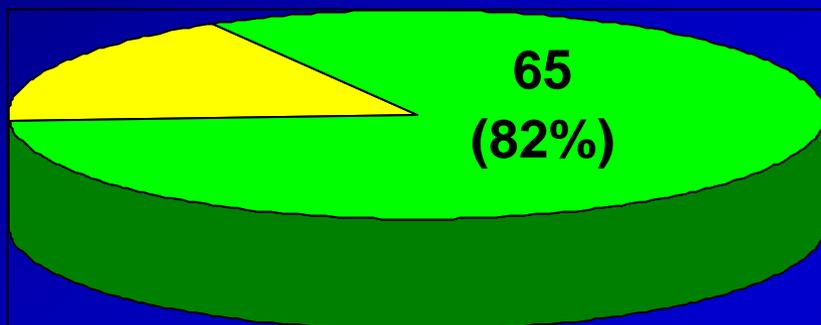
Частота ИБС в общей популяции 4% - 8,8% (Россия, США,
Норвегия)

Распространенность снижения СКФ у пациентов с остеоартрозом в возрасте до 60 лет n=79

СКФ, мл/мин/1,73 м ² (MDRD)	Наличие артериальной гипертензии	Отсутствие артериальной гипертензии	Всего
≥90	9 (17,3%)	3 (11%)	12
60-89	34 (65,4%)	20 (74%)	54
<60	9 (17,3%)	4 (15%)	13
Всего	52	27	79

Распространенность ХБП у пациентов с остеоартрозом в возрасте до 60 лет

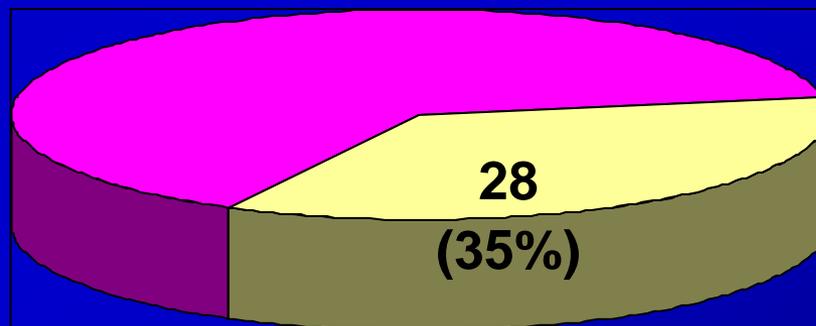
n=79



протеинурия
или
микрогематурия
или

↓ удельной плотности

n=79



протеинурия
+
микрогематурия
+

↓ удельной плотности

Частота хронических заболеваний почек в популяции взрослого населения США (NHANES III 1988 - 1994)

	Абс. число больных	% от числа взрослого населения
Признаки нефропатии, КФ ≥ 90	5,9 млн	3,3%
Признаки нефропатии, КФ 60-89	5,3 млн	3,3%
КФ 30-59	7,6 млн	4,3%
КФ 15 - 29	0,4 млн	0,2%
КФ < 15	0,3 млн	0,1%
Всего	19,5 млн	13%

млн

Заключение

Распространенность ХБП у пациентов с остеоартрозом, систематически получающих НПВП, значительно превышает показатели распространенности ХБП в популяции

Заключение

Прием лекарственных препаратов, в частности, НПВП, может играть существенную роль в формировании ХБП у определенных групп пациентов

