

Лекарственное острое повреждение почек у больных хронической болезнью почек

А.Ю. Николаев, В.М. Ермоленко

Кафедра нефрологии и гемодиализа ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ, Москва 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, корп. 20

Drug-induced acute kidney injury in patients with chronic kidney disease

A. Yu. Nikolaev, V. M. Ermolenko

Department of nephrology and hemodialysis, Russian Medical Academy of postgraduate education, Russian Ministry of health, 2-nd Botkinsky proezd, building 5, 125284 Moscow, Russian Federation

Ключевые слова: лекарственное острое повреждение почек (ОПП), хроническая болезнь почек (ХБП), факторы риска и хронизация ОПП, ускоренное прогрессирование ХБП, сердечно-сосудистая патология

В обзоре литературы приведены последние эпидемиологические и клинические данные о взаимосвязи между острым повреждением почек (ОПП) и хронической болезнью почек (ХБП). Наряду с многочисленными факторами риска ОПП (преренальной, постренальной, ренальной), включающей старческий возраст, сахарный диабет, гипертензию, афро-американскую расу, наличие предшествующей ХБП рассматривается как ведущий фактор риска лекарственного ОПП, увеличивающий риск развития ОПП в 10 раз по сравнению с лицами без ХБП. ОПП увеличивает риск прогрессирования ХБП в её терминальную стадию и приводит к ХБП независимо от причины ОПП. Установлено прогностическое значение преходящего острого снижения функции почек. Обсуждается связь между острым канальцевым некрозом и отдаленными почечными и сердечно-сосудистыми осложнениями. Увеличение отдаленной сердечно-сосудистой заболеваемости наблюдается как при ХБП, так после перенесенного ОПП.

Recent epidemiological and clinical studies suggest that drug-induced acute and chronic kidney diseases are closely connected. Multiple risk factors for acute kidney injury are AKI (prerenal kidney injury, postrenal urinary tract obstruction, and intrinsic renal diseases) including advanced age, diabetes mellitus, hypertension and afro-american race. However, the most important risk factor for acute kidney injury is preexisting chronic kidney disease, which increases the risk of AKI in 10 folds compared to case of the absence of chronic kidney disease. AKI increases the risk of progression CKD to terminal uremia and may lead to chronic kidney disease regardless the cause of the acute injury. The prognostic importance of a small acute decrement in kidney function is discovered. Association between the acute tubular necrosis and long-term renal and cardiovascular outcomes is discussed. Both AKI and CKD are the risk factors for cardiovascular disease.

Keywords: drug-induced AKI, CKD, risk factors, progression, terminal uremia, cardiovascular disease

Эпидемиология лекарственной острой почечной недостаточности

По данным многочисленных исследований, в настоящее время наблюдается более чем трёхкратный рост числа больных острым повреждением почек ОПП [7, 41]. При этом постоянно увеличивается

вклад лекарственного ОПП, частота которого за последние 10 лет выросла в 8-10 раз [1, 43]. В первую очередь это касается ОПП, индуцированного нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), антибиотиками, противоопухолевыми и противовирусными препаратами,

Адрес для переписки: Николаев Алексей Юрьевич

Телефон: +7 (495) 959-04-47 *E-mail:* nephrology@mail.ru

а также рентгеноконтрастными средствами (РКС). На долю лекарственной формы ОПП приходится до 20% случаев госпитального ОПП [24]. При лекарственном ОПП средний возраст больных превышает 60 лет, поэтому ОПП связывают с полипрагматией и полиморбидностью [5, 41].

Преренальная острая почечная недостаточность

Среди пациентов старческого возраста с ОПП 1/3 приходится на преренальную форму с ишемическим острым канальцевым некрозом (ОКН) [28]. У разных пациентов одно и то же лекарство может индуцировать разные формы лекарственного ОПП. Так, иАПФ у больных ишемической болезнью почек (ИБП) индуцируют обратимую форму ОПП [3], а комбинированное лечение лиц старческого возраста иАПФ с блокаторами АТ1-рецепторов часто осложняется необратимой острой почечной недостаточностью – Late-onset renal failure from angiotensin blockade – LORFFAB [2, 25].

Основной причиной преренальной формы ОПП являются гиповолемия и гипоперфузия почек, которые у лиц старческого возраста могут быть следствием неконтролируемого применения диуретиков, антигипертензивных препаратов, слабительных, длительного использования НПВС [27, 42]. У пожилых риск дегидратации усугубляется нарушением механизмов сохранения натрия с персистирующей гипонатриемией. Гипонатриемия, обнаруживаемая у 7-9% госпитальных больных ХБП, рассматривается как маркер декомпенсации кардиомиопатии и предиктор развития острого кардиоренального синдрома [12, 34]. При этом острое снижение СКФ с развитием ОПП наблюдается у каждого десятого больного острым коронарным синдромом, у каждого третьего пациента с тяжелой декомпенсацией ХСН, а при кардиогенном шоке частота ОПП достигает 70% [29]. Существенный вклад в формирование лекарственной формы ОПП вносит гипомagnesемия, усиливающая почечную вазоконстрикцию с падением СКФ [4], индуцированная тиазидными диуретиками, слабительными, рядом антибиотиков, теофиллином, циклоспорином, дисплатином. Гипомagnesемия обнаруживается более чем у половины больных в отделении интенсивной терапии (ОИТ), часто развивается одновременно с гипокальциемией и является независимым фактором, блокирующим обратное развитие острой почечной недостаточности [20].

Ренальная острая почечная недостаточность

Острый тубулоинтерстициальный нефрит (ОТИН) с развитием ренальной формы ОПП могут вызвать НПВС, лактамные антибиотики, рифам-

пицины, сульфаниламиды, ингибиторы протонной помпы [22]. Токсический ОКН способны индуцировать аминогликозидные и фторхинолоновые антибиотики, тетрациклины, триметоприм, амфотерицин В, противоопухолевые препараты [1]. При ВИЧ-инфекции ингибиторы ретровирусной обратной транскриптазы и протеазы (тенофовир, адефовир, абакавир, индинавир, зидовудин, невирапин) могут вызвать ОПП как вследствие кристаллурии с внутриканальцевой и постренальной блокадой, ОКН, острого аллергического ОТИН [16], или, способствуя метаболическим нарушениям, с развитием лекарственного рабдомиолиза, гиперурикемии, инсулинорезистентности и сахарного диабета, гипертензии, критической гипофосфатемии, гипокальциемии, метаболического ацидоза [31].

ХБП – фактор риска лекарственной острой почечной недостаточности

К факторам риска ОПП относят: афро-американскую расу, полипрагматизацию, сахарный диабет, стойкую ХСН, артериальную гипертензию, возраст старше 60 лет, нарушения водно-электролитного обмена [15].

Предшествующая ХБП увеличивает риск развития ОПП в среднем в 10 раз [37]. Поэтому ХБП должна рассматриваться как ведущий фактор риска как ренальной, так и преренальной острой почечной недостаточности [26]. Отмечается зависимость между стадией ХБП, риском и формой лекарственного ОПП и его тяжестью (Таблица 1). На 4-5 стадиях ХБП чаще, чем на ранних стадиях, развивается ОПП, индуцированное вазоконстрикторами (НПВС, циклоспорином, РКС), а также острый кардиоренальный синдром, аминогликозидная нефропатия, лекарственный ОТИН.

Для поздних стадий ХБП характерна и лекарственная полиорганная недостаточность: синдром рабдомиолиза (противоопухолевые препараты, нейрорептики, статины и фибраты) [39], острая печёчно-почечная недостаточность, вызванная аллопуринолом [13], синдром холестериновой эмболизации при ИБП [36], гепаторенальный и алкоголь-парацетамоловый синдром [14], сандиммуновый гемолитико-уремический синдром [6], системный склероз, индуцированный гадолинием [32].

ОПП как механизм прогрессирования ХБП

В последние десятилетия получены данные об увеличении частоты хронизации ОПП, а также росте доли больных с необратимой острой почечной недостаточностью [38, 40]. Так, за последние 30 лет частота исхода в терминальную стадию ХБП спустя 2-3 года после перенесённого ОПП с острым канальцевым некрозом увеличилась более чем в 10 раз [33]. Среди факторов риска хронизации ОПП:

Таблица 1

Острое почечное поражение при ХБП 3-4 стадии

Особенности ХБП	Медикаменты, провоцирующие ОПП	Форма ОПП (ПОН)
ИБП, генерализованный атеросклероз	аспирин + варфарин	ПОН при синдроме холестериновой эмболизации
ИБП, нефросклероз	интенсивная терапия антигипертензивными и салуретиками	преренальное ОПП, ишемический ОКН
ИБС с миопатией (уремическая, алкогольная)	статины + фибраты салуретики	ПОН при рабдомиолизе кардиоренальный синдром
Нефросклероз: ТИФ, дисрегуляция апоптоза	аминогликозиды, ванкомицин, хинолоны	токсический ОКН
Подагрический ХТИН	аллопуринол	ОППН с васкулитом
ИБС с кардиомиопатией, ОКС	рентгеноконтрастная коронарография	РКС-нефропатия
нестабильная ИБС	гадолиний (КТ)	системный склероз
алкогольный порталный ЦП, острый алкогольный гепатит	салуретики, НПВС парацетамол	гепаторенальный синдром алкоголь-парацетамоловый синдром
Диабетическая нефропатия с нестабильностью сахарного диабета	антидиабетическая терапия, осложнённая критической гипогликемией, гипотонией, лактацидозом	преренальное ОПП, ишемический ОКН
ДН с аферентной вазодилатацией и гипотальдостеронизмом	НПВС, гепарин	преренальное ОПП
ВИЧ-нефропатия, нефросклероз	препараты из группы НААРТ	ОКН, ОТИН, кристаллурия, рабдомиолиз, ОППН

- ПОН – полиорганная недостаточность
- ИБП – ишемическая болезнь почек
- ОКН – острый канальцевый некроз
- ОТИН – острый тубулоинтерстициальный нефрит
- ХТИН – хронический тубулоинтерстициальный нефрит
- ОППН – острая почечно-печёночная недостаточность
- РКС – рентгеноконтрастные средства
- НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
- НААРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия
- ТИФ – тубулоинтерстициальный фиброз
- ОКС – острый коронарный синдром
- ЦП – цирроз печени
- ДН – диабетическая нефропатия

фульминантные инфекции, употребление суррогатов алкоголя, тяжёлый сахарный диабет, генерализованный атеросклероз, кортикальный некроз, быстро прогрессирующий нефрит, тромботические микроангиопатии, а также старческий возраст с мультиморбидностью. У пожилых людей острая почечная недостаточность, требующая проведения острого диализа и пролонгирующая период ИВЛ, чаще, чем у молодых, приводит к ХБП и увеличивает потребность в хроническом гемодиализе, сопровождается усугублением патологии лёгких, сердца и головного мозга [15, 41].

Универсальность неблагоприятного прогноза демонстрирует развитие на фоне ХБП ОПП с последующим ускорением исхода ХБП в терминальную уремию почти в 4 раза независимо от этиологии ОПП [11]. При этом тяжесть ОПП усугубляет темпы прогрессирования ХБП. Особенно неблагоприятно при ХБП наличие в анамнезе острого канальцевого некроза [8]. Имеют значение также рецидивы ОПП, характерные для хронических обструктивных нефропатий, диабетической нефропатии, активного хронического гломерулонефрита.

Среди механизмов ОПП, ускоряющих прогрессирование ХБП, L. Chawla и соавт. [7, 8,] и P. Palevsky [26] выделяют:

- нестабильность гемодинамики (АГ, гипотензия)
- нестабильность гидратации (гиперволемия, гиповолемия)
- почечную гиперсимпатикотонию
- внутриклубочковый афферентно-эфферентный дисбаланс, вазоконстрикцию
- повреждение перитубулярных капилляров (ПТК)
- ремоделирование канальцев с дисрегуляцией апоптоза
- тубуло-интерстициальный фиброз (ТИФ)
- рост почечной активности РААС, TGF-β

ОПП увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений

ОПП, как и ХБП, индуцирует сердечно-сосудистую патологию [21]. Даже преходящее минимальное лекарственное ОПП увеличивает риск отдалённой сердечно-сосудистой смертности [8, 10]. Причины последней: тромбоэмболический синдром, ОНМК, проявления хронического кардиоренального синдрома (ОИМ, кардиомиопатия с исходом в ХСН, сложные нарушения ритма). Острое повышение креатинина крови на 25-50% по сравнению с нормой повышает риск летального исхода в 2 раза, а затраты на лечение больного – в 3,5 раза [9, 29]. Указанная зависимость установлена как для лекарственного ОПП, так и для РКС-нефропатии, ОПП при позднем токсикозе беременных (преэклампсии), ОПП после кардиохирургических вмешательств и на фоне сепсиса [17, 19, 35].

Кардиопатогенную роль может играть хронизация ОПП. Ассоциация развития нефросклероза при ОПП с формированием генерализованного атеросклероза и других проявлений хронического кардиоренального синдрома обусловлена общностью многих звеньев патогенеза ТИФ, гломерулосклероза и атерогенеза. Так, важную роль в формировании хронического кардиоренального синдрома играют активация РААС, симпатно-адреналовой системы, хроническая гиперволемиа, дисэлектролитемия, метаболический ацидоз, гиперпродукция натрий-уретических пептидов, дефицит эритропоэтина, хроническая гипонатриемия, гипомагнемия и гипокальциемия [30]. Гипокальциемия, обнаруживаемая более чем у половины больных ХБП и связанная с дефицитом почечного синтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и дефектом абсорбции кальция в ЖКТ, угнетает сократительную функцию и проводимость миокарда, приводит к системной вазодилатации с нестабильной гемодинамикой [9]. Гипомагнемия, способствуя дисфункции эндотелия с агрегацией тромбоцитов, кальцификации коронарных и церебральных артерий, повышению уровня СРБ крови и падению калия и кальция крови, увеличивает риск фатальных аритмий и сердечно-сосудистой смертности в целом [18].

Заключение

1. Отмечается увеличение заболеваемости лекарственным ОПП и учащение хронизации острой почечной недостаточности с исходом в терминальную уремию.
2. ХБП является фактором риска лекарственного ОПП. Отмечается зависимость между стадией ХБП, риском и формой лекарственного ОПП и его тяжестью.
3. Присоединение ОПП к ХБП независимо от этиологии ОПП ускоряет прогрессирование ХБП в терминальную стадию уремии, что связано с наличием общих патогенетических механизмов.
4. ОПП, так же как и ХБП, увеличивает риск отдалённых сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности.

Никто из авторов не имеет конфликта интересов.

Литература

1. Ермоленко В.М., Николаев А.Ю. Острая почечная недостаточность. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2010. 236 с.
2. Николаев А.Ю., Ермоленко В.М. Место блокаторов РААС в нефропротективной стратегии при хронической болезни почек. Нефрология и диализ. 2010. 12(1): 8-12.
3. Alcazar S.L., Hunt B., Gomez-Campdera F. Clinical characteristics of ischemic renal disease. Nephrol. Dial. Transplant. 2001. 16 [suppl.1]: 74-77.
4. Alves S.C., Tomasi C.D., Constantino L. Hypomagnesemia as a risk factor for non-recovery of the renal function in critically ill patients with acute kidney injury. Nephrol. Dial. Transplant. 2013. 28(4): 910-916.
5. Anderson S., Eldadab B. AKI in older adults. J. Am. Soc. Nephrol. 2011. 22(22): 28-38.
6. Besbas N., Karpman D., Landau D. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. Kidney Int. 2006. 70 (3): 423-431.
7. Chawla L.S., Eggers P., Star R.A. AKI and CKD: an integrated clinical syndromes. N. Engl. J. Med. 2012. 82(5): 516-524.
8. Chawla L.S., Amdur P.L. The association between AKI and long-term renal and cardiovascular outcomes in US veterans. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2014. 9(9): 448-456.
9. Clermont G., Asker C.G., Angus D. Renal failure in the ICU. Kidney Int. 2002. 62(3): 986-996.
10. Coca S.G., Peixoto A.J., Garg A.X. The prognostic importance of a small acute decrement of kidney function in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. Am. J. Kidney Dis. 2007. 50(5): 712-720.
11. Coca S.G., Singanamala P., Parik S. CKD after AKI a systematic review and meta-analysis. Kidney Int. 2012. 81(5): 442-448.
12. Decaux G. V2-antagonists for the treatment of hyponatraemia. Nephrol. Dial. Transplant. 2007. 22(7): 1853-1855.
13. Gaffo A.L., Saag K.G. Management of hyperuricemia and Gout in CKD. Am. J. Kidney Dis. 2008. 52(5): 994-1009.
14. Gines P., Torre A., Terra C. Pharmacological treatment of hepatorenal syndrome. Aliment. Pharmacol. Ther. 2004. 20 [Suppl.3]: 57-62.
15. Ischani A., Himmelfarb O., Xue J.L. AKI increases risk of ERSO among elderly. J. Am. Soc. Nephrol. 2006. 20(1): 223-228.
16. Izzedine H., Baumelou A., Deray G. Acute renal failure in HIV patients. Nephrol. Dial. Transplant. 2007. 22(10): 2757-2762.
17. James M.T., Chali W.A. Association between AKI and cardiovascular and renal outcomes after coronary angiography. Circulation. 2011. 123(4): 409-416.
18. Kanbay M., Yilmaz M.I. Relationship between serum magnesium levels and cardiovascular events in CKD patients. Am. J. Nephrol. 2012. 36(3): 228-237.
19. Karumanchi S.A., Epstein F.H. Placental ischemia and soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1): a cause or consequence of preeclampsia. Kidney Int. 2007. 71(10): 959-961.
20. Kielstein J.T., David S. Magnesium: the earth cure of AKI? Nephrol. Dial. Transplant. 2013. 28(4): 785-787.
21. Levey A.S., Coresh J. Chronic Kidney Disease. Lancet. 2012. 379(9811): 165-180.
22. Muriithi A.K., Leung N., Valeri A. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993 - 2011. A case series (Mayo Clinic). Am. J. Kidney Dis. 2014. 64 (4): 558-566.
23. Nair R., Bell J.M., Walker P.P. Renal biopsy in patients aged 80 years and older. Am. J. Kidney Dis. 2004. 44(4): 618-626.
24. Nash K., Hafeez A., Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. Am. J. Kidney Dis. 2002. 39(5): 930-936.
25. Onuigbo M.A., Onuigbo N.T. Late-onset renal failure from angiotensin blockade (LORFFAB) in 100 CKD patients.

Int. Urol. Nephrol. 2008. 40(1): 233-239.

26. *Palensky P.* Chronic-on-acute kidney insufficiency. *Kidney Int.* 2012. 81(5): 430-431.

27. *Palmer B.F.* Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002. 347(16): 1256-1261.

28. *Radhakrishnan J., Kirglu. K.* Acute renal failure outcomes in children and adults. *Kidney Int.* 2006. 69(1): 17-19.

29. *Ronco C., Bellomo R., McCullough P.* Cardiorenal syndrome in critical care unit. *Contrib. Nephrol. Basel. Karger,* 2010. 165: 456 p.

30. *Ronco C., McCullough P., Ankor S.* Cardiorenal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *ur. Heart J.* 2010. 31(6): 703-711.

31. *Said S.M., Nasr S.H.* Nephrotoxicity of antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Kidney Int.* 2007. 71(10): 1071-1075.

32. *Sam A.D., Morasch M.D., Collins J.* Safety of gadolinium contrast angiography. *J. Vasc. Surg.* 2003. 38(3): 313-318.

33. *Schiffle H.* Renal recovery from acute tubular necrosis, requiring renal replacement therapy: a prospective study in critically ill patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. 21(5): 1248-1252.

34. *Schrier R.W., Sharma S., Шекочихин А.Ю.* Hyponatraemia: more than just a marker of disease severity? *Nature Reviews Nephrol.* 2013. 9(1): 37-50.

35. *Thakkar C.V., Jared J-P., Wordley S.* Renal disfunction, a serious infections after open-heart surgery. *Kidney Int.* 2003. 64(1): 239-246.

36. *Tberiant J., Agharazzi M., Dumont M.* Atheroembolic renal failure requiring dialysis: potential for renal recovery. *Nephrol. Clin. Pract.* 2003. 94(1): 11-18.

37. US Renal Data System USRDS. 2007 annual data report. Bethesda, MD. National Institute of Diabetes, and Digestive and Kidney diseases. Nat. Inst. of Health. 2007.

38. *Venkatachalam M.A., Griffin K.A.* AKI: a springboard for progression in CKD. *Am.J. Physiol. Renal Physiol.* 2010. 298(5): 1078-1094.

39. *Vlahacos D., Manginas A., Chilidou D.* Itraconazole-induced rhabdomyolysis and ARF in a heart transplant recipients treated with simvastatin and cyclosporine. *Transplantation.* 2002. 73(12): 1962-1964.

40. *Wald R., Quinn R.R. Lu J.* Chronic dialysis and death among survivors of AKI requiring dialysis. *J.A.M.A.* 2009. 202(11): 1179-1185.

41. *Wang H., Lofgren V.* Age-specific and sex-specific mortality in 187 countries 1970- 2010: a systemic analysis. *Lancet.* 2010. 380(9859): 2071-2094.

42. *Woywodt A., Schwartz A. Mengel M.* Nephrotoxicity of selective COX-2 inhibitors. *J. Rheumatol.* 2001. 28(9): 2133-2135.

43. *Xue J.L., Daniels F.* Incidence mortality of ARF in medicare beneficiaries, 1992 -2001. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. 17(4): 1135-1142.

Дата получения статьи: 29.01.2015

Дата принятия к печати: 24.02.2015