

КЛІНІЧНА БІОХІМІЯ НЕФРОТОКСИЧНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

(огляд)

Лемеш М.А., здобувач вищої освіти ОП «Ветеринарна медицина»

Науковий керівник – **Вікуліна Г.В.**, к. вет. н., доцент

Державний біотехнологічний університет, м. Харків, Україна

Нирка – це парний орган, який містить у середньому один мільйон нефронів, виконує численні функції в організмі, зокрема підтримку водно-електролітного балансу, осмолярності та концентрації електролітів у рідинах організму, регуляцію артеріального тиску та рН-балансу, метаболізм гормонів та виведення метаболітів і ксенобіотиків. Складна анатомічна будова і фізіологія нирок роблять їх особливо чутливими до дії великої кількості речовин. До факторів, що сприяють чутливості нирок, відносять високий кровоплин, наявність різних типів транспортерів ксенобіотиків і надзвичайно активних ферментів, які здійснюють внутрішньониркову біотрансформацію речовин, а також високу концентрацію фільтрованих сполук у каналцевих структурах, що утворюються при виробленні сечі. Іншим фактором, який сприяє чутливості нирок, є нездатність регенерувати пошкоджені нефрони. Через пошкодження, захворювання або фізіологічний процес старіння кількість нефронів поступово зменшується. Так, за даними гуманної медицини після 40 років кількість функціональних одиниць нирок (нефронів) зменшується приблизно на 10 % кожні 10 років [3–5].

Нефротоксичність лікарських засобів (ЛЗ) є серйозною проблемою, яка може призвести до значних ускладнень. ЛЗ можуть викликати нефротоксичність різними механізмами, включаючи [3]:

- пряме пошкодження ниркових клітин: ЛЗ можуть безпосередньо пошкоджувати клітини нирок (антибіотики, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) і хіміотерапевтичні препарати);

- порушення ниркового кровоплину: ЛЗ можуть звужувати судини в нирках, що призводить до зменшення кровоплину та пошкодження нирок (інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) і блокатори рецепторів ангіотензину II);

- порушення каналцевої секреції: ЛЗ можуть порушувати здатність нирок секретувати кінцеві продукти обміну, що може призвести до накопичення токсинів у нирках (діуретики та метформін);

- алергічні реакції: у деяких випадках ЛЗ можуть викликати алергічні реакції, які можуть пошкодити нирки.

Нефротоксичність ЛЗ класифікується на дві основні групи:

- 1) дозозалежна – профілактика та лікування включають мінімізацію тривалості терапії та зменшення дози препаратів, особливо якщо у пацієнта вже є підвищений ризик ураження нирок, наприклад, одночасне застосування інших нефротоксичних засобів та діагностована хронічна ниркова недостатність (ХНН).

- 2) ідіосинкратична токсичність. Ідіосинкратичні реакції – це дуже складні, непередбачувані реакції пацієнта на введений препарат. За ідіосинкразії ідеальним рішенням буде повна відмова від нефротоксичних препаратів [4].

Після введення нефротоксичного препарату ураження нирок може проявлятися по-різному, наприклад, гостре ураження нирок (ГНН), ХНН, гострий інтерстиціальний нефрит, протеїнурія як частина нефротичного синдрому внаслідок ураження клубочків, тощо. Так, наприклад, за даними гуманної медицини, у відділеннях інтенсивної терапії ГНН відзначають близько у 60 % госпіталізованих пацієнтів, при цьому нефротоксичні препарати вважаються етіологічним фактором приблизно у 25 % ГНН [1].

Нирки відіграють важливу роль в опосередкуванні токсичності багатьох ліків, забруднювачів навколишнього середовища (Кадмій, Плюмбум, Арсен, Гідраргірум,

трихлоретилен, бромат, бромовані антипірени, дигліколева кислота та етиленгліколь) та природних речовин (аристолохієва кислота та мікотоксини, такі як охратоксин, фумонізін В₁ і цитринін). До нефротоксичних ліків, відносять засоби протипухлинної терапії (цисплатин), наркотичні, рентгеноконтрастні речовини, антибіотики (аміноглікозиди). Роль метаболізму ліків у механізмі дії нефротоксикантів інтенсивно вивчається. Фактично, багато нефротоксикантів вже є метаболітами, які надходять до нирок із таких органів, як печінка. Зокрема метаболіти Арсену. Існує також багато нефротоксикантів, механізми дії яких залежать від специфічного для нирок метаболізму [1,3,4].

Серед механізмів загибелі клітин, спричиненої нефротоксикантами, є апоптоз, аутофагія та некроз. Апоптоз ниркових клітин індукують хіміотерапевтичні засоби, антибіотики, грибки, цвіль, Гідраргірум і окислювачі. Аутофагії взагалі не приділялося такої уваги, як апоптозу у нирках, але деякі дослідження показують, що декілька терапевтичних засобів проти раку, антибіотиків, грибкових агентів і цвіль викликають аутофагію. Але у той час багато з цих самих досліджень показують, що аутофагія може захищати нирки, отже є перспективним встановлення чи є аутофагія нефротоксичною чи нефрозахисною [1,3].

Існує кілька спільних рис між нефротоксичністю та нирковою патологією. Обидва викликані в основному загибеллю ниркових клітин і включають зміни в структурі функціональної одиниці нирки (нефроні). Це включає зміни в канальцях, клубочках, інтерстиції та внутрішньониркових кровоносних судинах. Механізми, що опосередковують загибель ниркових клітин, спричинену нефротоксикантами, і нирковими патологіями вражаюче схожі. Наприклад, індукована ішемією гостра ниркова недостатність (ГНН) включає виснаження АТФ, окислювальний стрес, загибель клітин проксимальних канальців і втрату мембрани щіткової облямівки та полярність клітин. Для порівняння, ГНН, індукована хіміопрепаратом та відомим нефротоксикантом – цисплатином, також включає окислювальний стрес, загибель клітин проксимальних канальців і втрату мембрани щіткової кайми та полярності. Підвищений окислювальний стрес, втрата АТФ і загибель клітин проксимальних канальців також часто спостерігаються при нефротоксичності, спричиненій контрастною речовиною, яка також, як відомо, змінює функцію клубочків і нирковий кровоплин. Це схоже на зміни, які спостерігаються при нефропатії, що викликана діабетом. Протеїнурія, клубочковий та інтерстиціальний фіброз є ключовими змінами за ниркової недостатності, яка спричинена гіпертензією та гіперглікемією, та має деякі спільні ознаки з клубочковими змінами, спричиненими D-пенціламіном, фуросемідом і Аурумом [1,3].

Транспортери завжди були в центрі уваги досліджень нефротоксичності. Вони присутні як в апікальній, так і в базолатеральній мембранах клітин уздовж нефрону, та можуть транспортувати речовини з нирки назад у кров (реабсорбція), або транспортувати речовини в клітини і, зрештою, у фільтрат (секреція). Відомо, що транспортери впливають на механізми токсичності, викликані декількома нефротоксикантами, зокрема препаратами для лікування раку, антибіотиками, грибковими агентами та забруднювачами навколишнього середовища. Вважається також, що транспортери в нирках мають велике значення для нефротоксичності таких металів, як Гідраргірум [2].

За ушкодження нирок виникає еозинофілія, еритроцитурія, протеїнурія, лейкоцитурія. Поступово посилюється азотемія з подальшим розвитком ниркової недостатності. Ураження нирок викликають цефалоспорини, фуросемід, пеніцилін. Описано «анальгетичну» нирку після прийому аспірину чи анальгін. Відомо також про можливість виникнення «сульфаніламідної» нирки [3,6,7].

Оцінка функції нирок має вирішальне значення для раннього виявлення токсичного ураження нирок, спричиненого ЛЗ. У клінічній практиці одним із найпоширеніших параметрів є швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). Це все ще найефективніший і найбільш використовуваний показник функції нирок, який допомагає клініцистам визначити стадію захворювання нирок, а також потік фільтрованих рідин через нирки. Зазвичай його вимірюють як кліренс сечі або плазми за допомогою різних екзогенних маркерів, таких як інулін, ЕДТА, діетилентріамінпента-оцтова кислота, йоталамат і йогексол. Ця техніка є

дорогою, складною та важкою для виконання в рутинній клінічній практиці. Тому значно частіше використовуються ендogenous параметри, такі як креатинін та сечовина сироватки крові, однак на практиці поступово збільшується використання цистатину С. Він є біомаркером ендogenous походження. Це інгібітор цистеїнової протеази, який за фізіологічних умов швидко і повністю реабсорбується під дією рецепторного комплексу мегалін-кубулін, розміщеного в проксимальному каналці нирки. Численні дослідження у людини, а також клінічна практика, показали, що це більш надійний параметр для виявлення ГНН, ніж рівні креатиніну та сечовини сироватки крові. Нові біомаркери мають потенціал для використання разом із «класичними» біомаркерами для прогнозування та раннього виявлення ураження нирок, спричиненого ліками. До них відносять β_2 -мікроглобулін у сечі, загальний білок у сечі, альбумін сечі, сечовий кластерин, молекула пошкодження нирок (KIM-1), ліпокалін, асоційований з нейтрофільною желатиназою (NGAL) та багато інших. Однак інколи нефротоксиканти можуть викликати пошкодження нирок без зміни жодного клінічного маркера функції нирок [1,3,6,7].

За даними гуманної медицини лікарсько-індукована нефротоксичність все ще є значною перешкодою у фармакотерапії різних захворювань і складає близько 25 % серйозних побічних ефектів. Крім того, деякі групи препаратів, такі як НПЗП, антибіотики, противірусні, протигрибкові препарати, імунодепресанти та хіміотерапевтичні препарати, мають «перевагу» щодо пошкодження нирок, і часто називаються «тихими вбивцями» нирок [5].

Щодо ветеринарної медицини вивчення нефротоксичності ЛЗ, які застосовуються у повсякденній практиці, є актуальним питанням, яке потребує подальшого вивчення. Отже, вважаємо перспективним цей напрям досліджень та продовжимо пошуки досліджень нефротоксикантів серед різних видів тварин.

Бібліографічний список:

1. Andreucci, M., Faga, T., Pisani, A., Perticone, M., & Michael, A. (2017). The ischemic/nephrotoxic acute kidney injury and the use of renal biomarkers in clinical practice. *European Journal of Internal Medicine*, 39, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.12.001>
2. George, B., You, D., Joy, M. S., & Aleksunes, L. M. (2017). Xenobiotic transporters and kidney injury. *Advanced drug delivery reviews*, 116, 73-91. [doi: 10.1016/j.addr.2017.01.005](https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.01.005)
3. Lillie M A Barnett, Brian S Cummings, Nephrotoxicity and Renal Pathophysiology: A Contemporary Perspective, *Toxicological Sciences*, Volume 164, Issue 2, August 2018, Pages 379–390, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy159>
4. Lohr, J. W., Willsky, G. R., & Acara, M. A. (1998). Renal drug metabolism. *Pharmacological reviews*, 50(1), 107-142.
5. Деримедвідь, Л.В., Дроговоз, С.М., Матвеева, Е.В., Кіреєв, І.В., & Вереїтинова, В.П. (2014). Нефротоксичність як прояв побічної дії ліків. *Український біофармацевтичний журнал*, (5), 59-61.
6. Залюбовська, О.І., Зленко, В. В., Литвинова, О.М., Березнякова, М.Є., Карабут, Л.В., Фоміна, Г.П., ... & Литвиненко, Г.Л. (2014). Вплив лікарських засобів на лабораторні показники. <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/7308>
7. Залюбовська, О.І., Зленко, В.В., Авідзба, Ю.Н., Литвиненко, М.І., & Яворська, О.М. (2016). Зміни лабораторних показників під впливом лікарських засобів: навчальний посібник. <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/22091>