

А.И. Дядык, Т.Е. Куглер*Донецкий Национальный медицинский университет им. Максима Горького, кафедра терапии ФИПО,
Донецк, Украина

ПОЧЕЧНАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

A.I. Dyadyk, T.E. Kugler*

Department of Therapy, Faculty of postgraduated education, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine

RENAL SAFETY OF PROTON PUMP INHIBITORS

Резюме

Ингибиторы протонной помпы широко используются в клинической практике и принимаются миллионами пациентов во всем мире в течение длительного периода времени. Несмотря на то, что ингибиторы протонной помпы считаются классом препаратов с хорошим профилем безопасности, растет число публикаций об их ренальных побочных эффектах, включающих развитие острого тубулоинтерстициального нефрита. Тубулоинтерстициальный нефрит является одной из ведущих причин развития острого повреждения почек, а следовательно ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и возможной хронизацией патологического процесса, обозначаемого как хроническая болезнь почек. В данном обзоре рассмотрены эпидемиология, патогенетические варианты развития, критерии диагностики (в том числе оценка морфологической картины), клинические проявления и лечение острого тубулоинтерстициального нефрита, индуцированного приемом ингибиторов протонной помпы. Как правило, для него характерно субклиническое течение без классических проявлений реакции гиперчувствительности замедленного типа: лихорадки, кожной сыпи, эозинофилии, артралгий. Повышение уровня сывороточного креатинина, снижение скорости клубочковой фильтрации, электролитные нарушения, патологические изменения в анализах мочи не являются высокоспецифичными показателями, но позволяют с высокой долей вероятности предположить у больного развитие острого тубулоинтерстициального нефрита. «Золотым» стандартом диагностики является прижизненное морфологическое исследование почек. Своевременная диагностика и незамедлительная отмена ингибиторов протонной помпы является первоочередными лечебными подходами при персистенции клинических проявлений острого тубулоинтерстициального нефрита. Назначение ингибиторов протонной помпы должно проводиться только по строгим показаниям с соблюдением оптимальной продолжительности лечения и обязательным контролем состояния функции почек. Обязательно следует учитывать наличие сопутствующих заболеваний пациента, которые служат дополнительными факторами нефротоксичности (пожилой возраст, сердечная недостаточность, сахарный диабет, цирроз печени, хроническая болезнь почек, гиповолемические состояния). Привлечение внимания многопрофильных специалистов к проблеме развития острого тубулоинтерстициального нефрита, индуцированного приемом ингибиторов протонной помпы, улучшит раннюю диагностику и лечение данного заболевания.

Ключевые слова: острый тубулоинтерстициальный нефрит, хроническая болезнь почек, острое повреждение почек, ингибиторы протонной помпы, креатинин, эозинофилия, скорость клубочковой фильтрации, глюкокортикоиды

Для цитирования: Дядык А.И., Куглер Т.Е. ПОЧЕЧНАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ. Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(6): 415-422. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-6-415-422

Abstract

Proton pump inhibitors are a widely used in clinical practice, and are taken by millions of patients around the world for a long time. While proton pump inhibitors are well-tolerated class of drugs, the number of publications has been raised about adverse renal effects, specially their association with acute tubulointerstitial nephritis. It is one of the leading causes of acute renal injury and have catastrophic long-term consequences called chronic kidney disease. In this review, we consider epidemiology, pathogenesis, diagnostic criteria (including biopsy and morphological pattern), clinical manifestations and treatment of proton pump inhibitors-induced acute tubulointerstitial nephritis. A subclinical course without classical manifestations of a cell-mediated hypersensitivity reaction (fever, skin rash, eosinophilia, arthralgia) is characteristic of acute tubulointerstitial nephritis. Increased serum creatinine, decreased glomerular filtration rate, electrolyte disorders, pathological changes in urine tests are not highly specific indicators, but allow to suspect the development of acute tubulointerstitial nephritis. The "gold" standard of diagnosis is the intravital morphological examination of the kidney tissue. Timely diagnosis and immediate discontinuation of the potentially causative drug is the mainstay of therapy and the first necessary step in the early management of suspected or biopsy-proven drug-induced acute tubulointerstitial nephritis. The usage of proton pump inhibitors should be performed only on strict indications with optimal duration of treatment and careful monitoring of kidney function. Multiple comorbidities (older age, heart failure, diabetes, cirrhosis, chronic kidney disease, hypovolemia) increase potential nephrotoxicity. Awareness of this iatrogenic complication will improve diagnosis of proton pump inhibitors-induced acute tubulointerstitial nephritis by multidisciplinary specialists and increase the possibility of successful treatment.

*Контакты/Contacts. E-mail: kugler2@mail.ru

Key words: acute tubulointerstitial nephritis; chronic kidney disease; acute renal injury; proton pump inhibitors; creatinine; eosinophils; glomerular filtration rate; glucocorticoids

For citation: Dyadyk A.I., Kugler T.E. RENAL SAFETY OF PROTON PUMP INHIBITORS. Archive of internal medicine. 2017; 7(6): 415-422. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-6-415-422

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-6-415-422

ГК — глюкокортикостероиды, ДИ — доверительный интервал, ИК — иммунные комплексы, ИПП — ингибиторы протонной помпы, КРИ — контролируемые рандомизированные исследования, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ОПП — острое повреждение почек, ОР — отношение рисков, ОТИН — острый тубулоинтерстициальный нефрит, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТСПН — терминальная стадия почечной недостаточности, ХБП — хроническая болезнь почек

Введение

В последние годы отмечается существенное увеличение распространенности острого тубулоинтерстициального нефрита (ОТИН), обусловленного применением различных медикаментозных препаратов, обозначаемого как лекарственный ОТИН. Ведущее место в его развитии занимают антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ингибиторы протонной помпы (ИПП) [1-5].

ИПП представляют класс лекарственных препаратов, подавляющих как базальную, так и стимулированную секрецию соляной кислоты, путем ингибирования H⁺/K⁺ATФазы в париетальных клетках желудка. Сегодня в клинической практике используются 6 представителей ИПП, одобренных FDA (Американское Федеральное Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов): омепразол, рабепразол, лансопразол, декслансопразол, пантопразол и эзомепразол [6].

Внедрение ИПП в клиническую практику коренным образом изменило подходы к терапии кислотозависимых заболеваний. Подавление желудочной секреции при лечении язвенной болезни и рефлюкс-эзофагита стало настолько успешным, что оперативные вмешательства при этих патологиях практически перестали применяться [7].

Многочисленные контролируемые рандомизированные исследования (КРИ) продемонстрировали высокую эффективность ИПП и относительную безопасность, что обусловило их широкое применение в клинической практике. Однако, в свою очередь, это привело к их чрезмерному использованию как в центрах первичной, так и высокоспециализированной медицинской помощи в Российской Федерации, странах Европы и Северной Америки. По данным исследований, опубликованных в последние годы, частота необоснованного применения ИПП достигает 70% случаев [8]. На основании анализа более 350 000 историй болезни Patterson Burdsall и соавт. [9] сделали заключение, что ИПП назначались 2/3 госпитализированных пациентов без соответствующих показаний. Многим из этих больных рекомендовался приём ИПП и после выписки.

Экспертами Итальянской Ассоциации Гастроэнтерологов проведен анализ более 500 источников литературы, посвященных применению ИПП при различных патологических состояниях (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эозинофильный эзофагит, H. Pylori-ассоциированные заболевания, синдром Золлингера-Эллисона, язвенная болезнь, функциональная диспепсия, цирроз печени, острый и хронический панкреатит), а также в целях профилактики гастроинтестинальных осложнений, вызванных приемом НПВП, антитромбоцитарных средств и глюкокортикоидов (ГК). Авторы данного анализа отметили, что клиницисты нередко назначают ИПП, не придерживаясь общепринятых показаний, что повышает риск частоты развития побочных эффектов кислотосупрессивной терапии [7]. Кроме того, продолжительность применения ИПП часто превышает оптимальные сроки [10]. Не менее чем у 27% больных, длительно принимающих ИПП, приемлемая их отмена без рецидива симптомов кислотозависимых заболеваний [11].

Высокая частота необоснованного назначения ИПП и длительности их применения послужили основанием для проведения крупномасштабных популяционных исследований, посвященных изучению их безопасности [12-14].

В данном обзоре рассмотрены эпидемиология, патогенез, клинические проявления и лечебная тактика ОТИН, острого повреждения почек (ОПП) и хронической болезни почек (ХБП), развивающихся при применении ИПП. Обсуждение других осложнений кислотосупрессивной терапии не является целью данного сообщения.

Эпидемиология лекарственного ОТИН

В настоящее время ИПП отводится одно из ведущих мест среди ОТИН лекарственного генеза, составляя 8 случаев на 10 000 человек/лет [15-19]. ОТИН является одной из ведущих причин развития ОПП, а следовательно ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и возможной хронизацией патологического процесса, обозначаемого как ХБП [20-22].

Первое сообщение о развитии ОТИН, индуцированного омепразолом, опубликовано в 1992 году [23]. В последующем была установлена связь между применением других представителей ИПП и развитием ОТИН [17,19]. В последние годы проведены крупные популяционные исследования, результаты которых подтверждают риск развития лекарственного ОТИН и ОПП при применении ИПП [18,24-26].

Так, D.Klepser и соавт. [24] проанализировали данные страховых компаний, включающие 184 480 больных, получавших ИПП. Для оценки связи между приемом ИПП и развитием ОТИН и ОПП была использована модель логистической регрессии. Установлено, что применение ИПП ассоциировалось с двукратным увеличением частоты развития ОПП (отношение шансов (ОШ) = 2,25, доверительный интервал (ДИ) 1,09-4,62, $p=0,027$). По мнению авторов этого исследования, причиной ОПП могли быть случаи недиагностированного ОТИН.

M. Blank и соавт. [25] на основании анализа медицинской документации 572 661 больных продемонстрировали пятикратное увеличение риска развития ОТИН у лиц, принимавших ИПП.

T. Antoniou и соавт. [26] изучили данные 290 592 больных старше 66 лет, получавших ИПП, и такое же количество лиц группы контроля. Частота развития ОПП (13,49 против 5,46; отношение рисков (ОР)=2,52, 95% ДИ 2,27-2,79) и ОТИН (0,32 против 0,11; ОР=3,00, 95% ДИ 1,47-6,14) из расчета на 1000 человеко-лет оказалась существенно выше в группе больных, получавших ИПП, в сравнении с контролем. Среди представителей ИПП были омепразол, лансопразол и пантопразол. Авторы обсуждаемого исследования рекомендуют оценивать риск развития ОТИН при лечении ИПП, назначение которых и продолжительность применения должны быть строго мотивированы. Важно отметить, что прием ИПП был возобновлен у 59% пациентов, находящихся на лечении в стационаре по поводу ОТИН и ОПП, после выписки, что свидетельствует о недостаточной осведомленности врачей о связи между ИПП и развитием ОТИН. Из этих больных 7,5% были вновь госпитализированы по поводу развития ОТИН и ОПП в последующие 120 дней.

N.Geevasinga и соавт. [18] провели анализ данных регистра Австралийской администрации лекарственных средств и двух исследовательских центров относительно риска развития ИПП-индуцированного ОТИН. Они идентифицировали 49 случаев ОТИН, установленных прижизненным морфологическим исследованием почек. Авторами приведенного анализа было отмечено, что развитие ОТИН наблюдалось при использовании всех 5 представителей ИПП (омепразол, пантопразол, эзомепразол, рабепразол, лансопразол), что свидетельствует об эффекте класса.

Патогенез лекарственного ОТИН

Патогенез лекарственного ОТИН недостаточно изучен [1, 4, 18, 27]. Различные лекарственные препараты продуцируют неоднозначные иммунные ответы. Так, если антибиотики часто вызывают системную аллергическую реакцию, включающую лихорадку, кожную сыпь, эозинофилию и артралгии, то НПВП и ИПП индуцируют клеточно-модифицированный ответ, нередко протекающий без системных проявлений [1, 16, 28].

Нефритогенный иммунный ответ является многоступенчатым комплексным процессом, включающим 4 фазы: распознавание антигена, презентация антигена, иммунная реакция и эффекторная фаза [29]. Иммуногенность лекарственного препарата определяется его способностью участвовать в различных процессах, включающих:

- Лекарство ковалентно соединяется с более крупными молекулами (протеинами), формируя антигенно-активные субстанции. Протеины могут быть представлены в сосудистом русле или быть тканеспецифичными (например, в почках). Большинство лекарств представляют собой маленькие молекулы (< 1000 Да) и сами по себе не являются иммуногенными. Соединяясь с протеинами, они могут приобретать иммуногенные свойства, что обозначается термином гаптенизация [29-31]. Эти гаптеновые комплексы способны стимулировать Т- и В-клеточные иммунные ответы. Когда гаптенизация происходит в циркуляции, иммунные комплексы (ИК) могут захватываться («trapped») почечными структурами после фильтрации. ИК могут также формироваться локально в почках (in situ), когда лекарства связываются с почечными специфическими тубулоинтерстициальными белками, что создает предпосылки для возникновения ОТИН [32];
- Лекарства в ряде случаев могут продуцировать «нео-антигены», способные непосредственно повреждать почечные структуры [33];
- Лекарства могут вызывать иммунную реакцию за счет антигенной мимикрии. Препарат или его метаболиты, имея структурное сходство с интерстициальными или тубулярными белками, приводят к развитию перекрестной иммунной аутоагрессии [4];
- Лекарства способны формировать циркулирующие ИК, способные к депонированию в интерстиции и канальцевые структуры с последующим иммунным ответом [4,18].

Иммунокомплексные депозиты относительно редко встречаются при лекарственном ОТИН. Антитела, обнаруженные в ИК, вероятно, образуются в интерстиции in situ, а не вследствие депозиции циркулирующих ИК. В таком случае они бы появлялись в клубочках в первую очередь, что нехарактерно для

ОТИН. ИК ведут к повреждению почек посредством активации комплемента и хемотаксиса, вызывая тубулярное поражение посредством прямого цитотоксического действия Т-клеток или антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности [4].

Продемонстрирована способность дендритических клеток и макрофагов, находящихся в почечном интерстиции, осуществлять антиген-презентирующую роль. Этой функцией также обладают тубулярные эпителиальные клетки, при этом происходит активация синтеза таких провоспалительных молекул, как цитокины, факторы роста, молекулы адгезии и хемокины [34-39].

Морфологическая картина лекарственного ОТИН

Морфологическая картина лекарственного ОТИН является результатом реакции гиперчувствительности замедленного типа, направленной против структур интерстиция и тубулярных клеток за счет прямого цитотоксического действия Т-клеток [1, 2, 16, 17].

Макроскопически почки при лекарственном ОТИН отечны и увеличены. При микроскопическом исследовании выявляются нарушения нормальной почечной архитектоники вследствие лимфогистиоцитарной инфильтрации интерстиция с вовлечением в патологический процесс канальцевого аппарата, что именуется тубулитом. Он характеризуется повреждением тубулярной базальной мембраны, дистрофическими изменениями и некрозом тубулярных эпителиальных клеток. Тубулиты могут быть фокальными или диффузными. В воспалительных инфильтратах доминируют лимфоциты, включающие CD⁴⁺ Т-клетки и в меньшей мере CD⁸⁺ Т-клетки, В-лимфоциты, плазматические клетки, натуральные киллеры и макрофаги. Присутствие в инфильтратах CD⁴⁺ и CD⁸⁺ лимфоцитов является подтверждением клеточно-опосредованной реакции гиперчувствительности. На начальных этапах воспалительного процесса часто присутствуют полиморфноядерные гранулоциты — преимущественно эозинофилы [3, 16, 31, 32]. При этом обычно отсутствует вовлечение в патологический процесс клубочкового аппарата и почечных сосудов. Редко в интерстиции формируются гранулемы с эпителиоидными гигантскими клетками [16, 40, 41].

По данным иммунофлюоресцентной микроскопии: обычно (но не всегда) наблюдается отсутствие комплемента и иммуноглобулинов; редко — наличие ИК; в части случаев — линейное свечение иммуноглобулина G и комплемента на тубулярной базальной мембране. Воспалительный процесс при лекарственном ОТИН балансирует между нормализацией морфологической картины и развитием интерстициального

фиброза с увеличением экстрацеллюлярного матрикса и инфильтрацией фибробластами, а также некрозом и атрофией канальцев [1, 3, 4, 16, 31, 40, 41].

Клиническая картина лекарственного ОТИН

Временной интервал от начала применения ИПП до появления клинических симптомов ОТИН довольно variabelен (от 1-ой недели до 9 месяцев; в среднем 9,9 недель), в отличие от 10-14 дневного продромального периода, наблюдаемого при использовании антибиотиков. При повторном назначении ИПП больным, ранее перенесшим лекарственный ОТИН, рецидив развивается через короткий промежуток времени [17].

Клинические проявления ИПП-индуцированного ОТИН варьируют от классического аллергического варианта, протекающего с лихорадкой, кожной сыпью, эозинофилией, артралгиями до субклинического течения. Возможны варианты, сопровождающиеся только изменением лабораторных показателей.

Классическая реакция гиперчувствительного замедленного типа наблюдается менее чем в 10% случаев [2,4,17]. По данным различных исследований, кожная сыпь развивается в 10% случаев, у 1/3 пациентов отмечается эозинофилия, у 1/2 — лихорадка. Часто имеют место слабость, недомогание, тошнота и рвота [16-19].

N. Geevasinga и соавт. [18], обобщив 34 сообщения, посвященных клинике ИПП-индуцированного ОТИН, отметили симптоматику, включающую лихорадку (44%), тошноту/рвоту (27%), слабость, недомогание (40%), кожную сыпь (8%). В 12% случаев симптоматика отсутствовала. Ведущие лабораторные показатели включали: «стерильную» лейкоцитирию — 84%, протеинурию — 60%, гематурию — 56%, анемию — 44%, эозинофилию — 36%, эозинофиурию — 20% и лейкоцитоз — 16%. Средние значения сывороточного креатинина при поступлении составляли 466 мкмоль/л с последующим снижением до 129 мкмоль/л при благоприятном клиническом исходе.

Клинические проявления лекарственного ОТИН, по данным различных сообщений, варьируют. В одних случаях наблюдается незначительное повышение уровней креатинина сыворотки и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), в других — тяжелое ОПП с олигурией. Нарушение почечной функции, требующее проведения гемодиализа, достигает 40% случаев [4,17]. В то же время, при своевременной диагностике ОТИН и немедленной отмене ИПП, необходимость в проведении гемодиализа наблюдается значительно реже [2].

Артериальное давление обычно не повышено. Возможно развитие артериальной гипертензии при олигоанурическом варианте ОПП [42-46].

Диагностика лекарственного ОТИН

Лекарственный ОТИН ассоциируется с нарушением азотовыделительной функции почек, различными нарушениями водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса и часто развитием ОПП [16]. Поэтому развитие ИПП-индуцированного ОТИН следует предполагать у любого больного при развитии гиперчувствительной реакции (кожная сыпь, лихорадка, эозинофилия, артралгии), появлении общей слабости, недомогания, тошноты/рвоты, повышения уровня креатинина сыворотки, снижения СКФ, патологических изменений в моче, а также анамнестических указаний на предшествующие аллергические реакции лекарственного генеза (в том числе на ИПП) [1, 3, 16, 17]. Снижение концентрационной способности является одним из первоначальных лабораторных признаков ОТИН. Показатели общего анализа мочи включают протеинурию различной выраженности, «стерильную» лейкоцитурию, лейкоцитарные цилиндры, эозинофиурию и гематурию. Эозинофиурия позволяет подтвердить диагноз ОТИН, обладая чувствительностью 67% и специфичностью 83%. Однако отсутствие эозинофиурии не отрицает наличия лекарственного ОТИН.

При ультразвуковом исследовании или компьютерной томографии могут выявляться нормальные или увеличенные размеры почек с повышенной кортикальной эхогенностью и плотностью [1, 3, 16].

«Золотым» стандартом в диагностике ОТИН является прижизненное морфологическое исследование почек. Морфологические изменения включают интерстициальное воспаление и тубулит [1, 2, 16, 17, 40, 41, 47].

Течение и прогноз лекарственного ОТИН

При своевременной диагностике лекарственного ОТИН и немедленной отмене препарата, вызвавшего поражение почек, возможно самостоятельное восстановление почечной функции, что более вероятно при продолжительности ОПП менее 2-х недель. Неблагоприятный прогноз наблюдается при более длительных сроках ОПП. Восстановление почечной функции нередко неполное и характеризуется персистенцией повышенных сывороточных уровней креатинина и снижением СКФ, т.е. развитием ХБП [4,16].

ИПП и хроническая болезнь почек

Распространенность ХБП, по данным эпидемиологических исследований, составляет 8-14% (в частности, в США по данным 2016 года — 14,8% среди взрослого населения [48]). Такая высокая распространенность не может быть объяснена лишь традиционными факторами, как сахарный диабет и артериальная гипертензия. Повсеместное (нередко бесконтрольное и необоснованное) применение медикаментов, в частности полипрагмазия, могут быть потенциальным фактором развития ОТИН и ОПП с исходом в ХБП вплоть до терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН).

Многочисленные сообщения о развитии ОТИН лекарственного генеза и ОПП послужили основанием для изучения влияния ИПП на отдаленный почечный прогноз [49]. В связи с этим заслуживают внимания результаты крупных популяционных исследований, посвященных данной проблеме.

Так, В. Lazarus и соавт. [50] провели крупное популяционное когортное исследование, в котором приняли участие 10 482 больных. Продолжительность наблюдения составила 13,9 года. Исходные значения СКФ > 60 мл/мин. Исследователями было отмечено увеличение риска развития ХБП на 20-50% при назначении ИПП, независимо от клинических особенностей, коморбидности и использования других препаратов. Причём, риск был специфичным и дозозависимым для ИПП. Применение H₂-блокаторов не ассоциировалось с подобным риском. Авторы данного исследования рассматривают ИПП как независимый фактор риска развития лекарственного ОТИН и ХБП. По их мнению, (с чем нельзя не согласиться) необходима осторожность в отношении неблагоприятного влияния ИПП на почки, а при их назначении — обязателен контроль в динамике креатинина сыворотки крови и СКФ, лабораторных показателей мочи.

Подобные результаты были продемонстрированы Y. Xie и соавт. [51], изучивших связь между ОТИН и развитием в последующем ХБП и ТСПН. Проанализировано 144 032 больных, получавших кислото-супрессивную терапию (125 596 ИПП и 18 436 H₂-блокаторы). Результаты этого исследования показали, что в сравнении с H₂-блокаторами, у лиц, получавших ИПП, отмечался риск снижения СКФ менее 60 мл/мин (ОР=1,19, 95% ДИ 1,15-1,24). Авторами выявлена тесная ассоциация между применением ИПП и риском развития ХБП с прогрессированием в ТСПН. Y. Xie, также как и В. Lazarus, рекомендуют уделять строгое внимание контролю функции почек при применении ИПП.

В 2017 году в журнале *Kidney International Reports* вышла статья M.S. Toth-Manikowski и M.E. Grams

с броским названием «*Proton Pump Inhibitors and Kidney Disease – GI Upset for the Nephrologist?*» («Ингибиторы протонной помпы и патология почек – очередная проблема для нефролога?») [52]. Авторы данного обзора проанализировали данные многочисленных обсервационных исследований, показав риск развития ОТИН и ХБП у больных, получающих различные ИПП. В этих наблюдениях продемонстрировано увеличение риска развития ОТИН, в среднем, в 2-3 раза и ХБП — в 1,2-1,8 раз. По их мнению, назначение ИПП должно проводиться только по строгим показаниям с соблюдением оптимальной продолжительности лечения и обязательным мониторингом функционального состояния почек и анализов мочи, что в конечном итоге уменьшит частоту развития ХБП и ТСПН.

Лечебная тактика лекарственного ОТИН

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Своевременная диагностика и немедленная отмена препарата, явившегося причиной развития ОТИН, играют ведущую роль в лечебной тактике. Учитывая, что ИПП-индуцированный ОТИН представляет собой эффект класса, повторное назначение другого представителя ИПП не рекомендуется [17]. При необходимости показаны мероприятия, направленные на нормализацию водного и электролитного гомеостаза. Показаниями для гемодиализа являются неконтролируемая гиперкалиемия, прогрессирующая азотемия и нарастание интоксикационного синдрома [3,4,16].

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

На сегодняшний день нет однозначного ответа на вопрос об эффективности иммуносупрессивной терапии при ОТИН [47,53]. Иммунный ответ, лежащий в основе лекарственного ОТИН, предполагает проведение иммуносупрессивной терапии. К сожалению, мы не располагаем ни одним КРИ, посвященным оценке эффективности ГК или препаратов цитотоксического действия (азатиоприна, циклофосфамида, циклоспорина, микофенолата мофетилла) при ОТИН, индуцированном антибиотиками, НПВП или ИПП. В связи с этим, позиция, касающаяся возможности иммуносупрессивной терапии и ее эффективности, сегодня базируется на результатах обычных клинических исследований (в большинстве своем ретроспективных) [3, 4, 16, 17, 47].

Так, Clarkson и соавт. [54] представили данные ретроспективного исследования 60 больных с ОТИН (диагноз подтвержден морфологически), развитие которого было обусловлено приемом различных лекарственных препаратов. Из общего числа больных, 42 человека имели достаточно данных для анализа, из них 26 получали ГК: внутривенное введение 500 мг метилпреднизолона (пульс-терапия) в течение 2-4 дней с последующим пероральным применением предни-

золон (40-60 мг/сут) и медленным снижением первоначальной дозы в течение 3-6 недель. К концу периода наблюдения отсутствовали различия в исходе (т.е. клиническими и лабораторными параметрами) у больных, получавших и не получавших ГК. В большинстве случаев ГК назначались через 4 недели после начала клинических проявлений лекарственного ОТИН и при среднем уровне креатинина сыворотки 545 μ моль/л (колебания от 339 до 1100 μ моль/л). Комментируя результаты этого исследования, M.Praga и E.Gonzalez считают, что запоздалое назначение ГК при уже развившемся тяжелом поражении функции почек делает маловероятным достижение эффекта ГК терапии [55].

Противоположные результаты продемонстрировал E.Gonzalez в ретроспективном многоцентровом исследовании, оценив 61 больного с ОТИН [56]. Из них 52 больных (85%) получали ГК. Глюкокортикоидный режим включал внутривенное применение метилпреднизолона по 250-500 мг в течение 3-4 последовательных дней и в последующем преднизолон перорально (1 мг/кг) с постепенным снижением первоначальной дозы в течение 8-12 недель. Спустя 19 месяцев наблюдения в группе больных, получавших ГК, имел место их благоприятный эффект, как в отношении проведения гемодиализа (3,8 против 44%), так и по уровню сывороточного креатинина (185 \pm 185 против 326 \pm 255 μ моль/л). При этом неполное восстановление функции почек отмечалось чаще у пациентов с поздним началом ГК терапии (34 \pm 17 против 13 \pm 10 дней). Авторы исследования считают, что раннее назначение ГК является наиболее эффективным.

A.K. Muriithi и соавт. проанализировали 133 случая морфологически подтвержденного ОТИН, в 70% случаев он оказался лекарственно-индуцированный. Глюкокортикоидная терапия проводилась 83 пациентам (продолжительность в среднем 5 недель). Авторами данного исследования также отмечено существенное улучшение почечной функции при раннем назначении ГК [57].

Препараты цитотоксического действия (циклоспорин, циклофосфамид, микофенолата мофетил) применялись у малого количества больных с ОТИН лекарственного генеза, в связи с чем их эффективность остается неопределенной и требует дальнейшего изучения. Как и в случае с ГК, необходимо проведение КРИ для определения их места в терапии лекарственного ОТИН [1, 3, 4, 16].

Суммируя вышесказанное, нам представляется заслуживающим внимания позиция авторитетных французских и американских нефрологов [4, 16] относительно лечебной тактики у больных с лекарственным ОТИН. По их мнению:

- препарат, индуцирующий развитие ОТИН, должен быть незамедлительно отменен, после чего

- в части случаев наблюдается спонтанное выздоровление в течение 3-7 дней. Если этого не произошло, следует рассмотреть вопрос о биопсии почки;
- при отсутствии улучшения функции почек в течение недели после отмены препарата показано незамедлительное назначение ГК (преднизолон перорально по 0,5-1,0 мг/кг /сут) в течение 3-4 недель с последующим медленным снижением первоначальной дозы и отменой в течение 3 месяцев. Улучшение клинической картины обычно наблюдается в течение первых двух недель от начала ГК терапии;
 - при отсутствии заметного улучшения функции почек в течение 3-4 недель у стероид-резистентных, стероид-зависимых больных и в случае непереносимости ГК следует рассмотреть вопрос о назначении препаратов цитотоксического действия (микофенолата мофетил, циклофосфамид, циклоспорин).

Заключение

Приведенные результаты исследований свидетельствуют о нефротоксичности ИПП, проявляющейся развитием ОТИН, ОПП, ХБП и следовательно — неблагоприятным прогнозом. В связи с этим, при назначении ИПП следует учитывать наличие факторов риска ОТИН, включающих пожилой возраст, сердечную недостаточность, ХБП, сахарный диабет, цирроз печени, приём диуретиков. Повышение уровня сывороточного креатинина, снижение СКФ, электролитные нарушения (гиперкалиемия, гипонатриемия), наличие протеинурии, лейкоцитурии, гематурии, цилиндрурии, эозинофиурии позволяют с высокой вероятностью диагностировать ОТИН. Важно отметить, что при ИПП-индуцированном ОТИН нередко отсутствуют проявления реакции гиперчувствительности замедленного типа (лихорадка, кожная сыпь, эозинофилия, артралгии). «Золотым» стандартом диагностики ОТИН является прижизненное морфологическое исследование почек.

Своевременная диагностика ОТИН и незамедлительная отмена ИПП является первоочередными лечебными подходами при персистенции клинических проявлений ОТИН. В течение 5-7 дней следует рассмотреть возможность биопсии почек и назначение иммуносупрессивной терапии (прежде всего ГК).

Необходимо повышение осведомленности врачей и фармацевтов относительно возможности ренальных осложнений ИПП, что позволит снизить частоту их развития и улучшить прогноз.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/ References:

1. Baker R. Acute tubulointerstitial nephritis: overview. Oxford Textbook of Clinical Nephrology (4 ed.) 2016. Section 4; Chapter 83: 669-677.
2. Geevasinga N., Coleman P.L., Webster A.C., Roger S.D. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. ClinGastroenterol Hepatol. 2006; 4(5): 597-604.
3. Kelly C., Neilson E. Tubulointerstitial diseases. Brenner and Rector's the Kidney edited by Karl Skorecki et al. Elsevier, 10 edition. 2016; Chapter 36: 1209-1230.
4. Krishnan N., Perazella M. Drug-induced acute interstitial nephritis. Kidney Diseases. 2015; 9: 3-13.
5. Leonard Ch. et al. Proton pump inhibitors and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute interstitial nephritis and acute kidney injury. Pharmacoeconomics and drug safety. 2012; 21: 1155-11727.
6. U.S. Food and Drug Administration. Proton pump inhibitors: U.S. Food and Drug Administration-approved indications and dosages for use in adults [Internet]. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration; 2014 [cited 2016 Aug 31]. Available from: <http://www.fda.gov/drugs>.
7. Scarpignato C., Gatta L., Zullo A., Blandizzi C.; SIF-AIGO-FIMMG Group. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases. A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. BMC Med. 2016; doi: 10.1186/s12916-016-0718-z.
8. Forgacs I., Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. BMJ. 2008; 336 (7634):2-3.
9. Patterson Burdsall D., Flores H.C., Krueger J., et al. Use of proton pump inhibitors with lack of diagnostic indications in 22 Midwestern US skilled nursing facilities. J Am Med Dir Assoc. 2013; 14: 429-432.
10. Wilhelm S.M., Rjater R.G., Kale-Pradhan P.B. Perils and pitfalls of long-term effects of proton pump inhibitors. Expert Rev Clin Pharmacol. 2013; 6(4): 443-451.
11. Björnsson E., Abrahamsson H., Simrén M. et al. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. Aliment Pharmacol. Ther. 2006; 24(6): 945-954.
12. Strand Daniel S., Kim D., Peura D. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. Gut and Liver, Vol. 11, No. 1, January 2017, pp. 27-37.
13. Akram F. et al. Proton pump inhibitors: Are we still prescribing them without valid indications? A.M.J. 2014; 7(11): 465-470.
14. Eusebi L. PROTON PUMP INHIBITORS: RISKS OF LONG-TERM USE. doi: 10.1111/jgh.13737
15. Simpson I.J.M.M., Pilmore H., Manley P., Williams L., Thein H., Voss D. Proton Pump Inhibitor and acute interstitial nephritis: report and analysis of 15 cases. Nephrology. 2006; 11: 381-385.
16. Izzedine H., Guetin V. Drug-induced acute tubulointerstitial nephritis. Oxford Textbook of Clinical Nephrology (4 ed.) Section 4. Chapter 84: 679-686.
17. Moledina D.G., Perazella M.A. PPIs and kidney disease: from AIN to CKD. J. Nephrol. 2016; 29: 611-616.
18. Geevasinga N., Coleman P.L., Webster A.C., Roger S.D. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2006; 4(5): 597-604.
19. Sierra M. Systematic review: proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. Aliment. Pharmacol. Ther. 2007; 26: 545-553.
20. Arora P. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease. Arora et al. BMC Nephrology. 2016; 17: 112.

21. Lazarus B., Chen Y., Wilson F.P., et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern. Med.* 2016; 176: 238-46.
22. Coca S. et al. Chronic Kidney Disease after Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Int.* 2012 March; 81(5): 442-448. doi:10.1038/ki.2011.379
23. Ruffenach S.J., Siskind M.S., Lien Y.H. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *Am. J. Med.* 1992; 93(4): 472-473.
24. Klepser Donald G., Collier Dean S., Cochran Gary L. Proton pump inhibitors and acute kidney injury: a nested case-control study. *BMC Nephrology.* 2013; 14: 150.
25. Blank M.L., Parkin L., Paul C., Herbison P. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int.* 2014; 86: 837-44.
26. Antoniou T., Macdonald E.M., Hollands S. et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open.* 2015; 3: E166-71.
27. Rossert J., Fischer E. Acute interstitial nephritis. In: Johnson R.J., Feehally J., eds. *Comprehensive clinical nephrology.* St. Louis, Mosby, 2000:62.1-62.9.
28. Perazella M., Markowitz G. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat. Rev. Nephrol.* 2010; 6(8): 461-470.
29. Neilson E.G. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int.* 1989; 35:1257.
30. Chang C., Gershwin M.E. Drugs and autoimmunity—a contemporary review and mechanistic approach. *J. Autoimmun.* 2010; 34: J266-75.
31. Brodsky S., Nadashy T. Acute and chronic tubulointerstitial nephritis. *Heptinstall's Pathology of the Kidney.* Ch. 25: 1111-1165.
32. Baker R.J., Pusey C.D. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 8-11.
33. McCluskey R.T., Colvin R.B. Immunologic aspects of renal tubular and interstitial diseases. *Annu Rev. Med.* 1978; 29: 191-203.
34. Kurts C. Dendritic cells: not just another cell type in the kidney, but a complex immune sentinel network. *Kidney Int.* 2006; 70: 412-414.
35. Rees A. Cross dendritic cells anger T cells after kidney injury. *J. A.M. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 3-5.
36. Dong X., Swaminathan S., Bachman L.A., Croatt A.J., Nath K.A., Griyn M.D. Antigen presentation by dendritic cells in renal lymph nodes is linked to systemic and local injury to the kidney. *Kidney Int.* 2005; 68: 1096-1108.
37. Soos T.J., Sims T.N., Barisoni L., et al. CX3CR1+ interstitial dendritic cells form a contiguous network throughout the entire kidney. *Kidney Int.* 2006; 70: 591-596.
38. Rogers N.M., Ferenbach D.A., Isenberg J.S., Thomson A.W., Hughes J.D. Dendritic cells and macrophages in the kidney: a spectrum of good and evil. *Nat. Rev. Nephrol.* 2014; 10: 625-643.
39. Segerer S., Nelson P.J., Schlondorff D. Chemokines, chemokine receptors, and renal disease: from basic science to pathophysiologic and therapeutic studies. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11: 152-76.
40. Kasiske B.L., Keane W.F. Laboratory assesment of renal biopsy. *Brenner and Rector's the Kidney* edited by Karl Skorecki et al. Elsevier, 10 edition. 2016: 1137-1174.
41. Walker P. The renal biopsy. *Arch.Pathol.Lab.Med.* 2009. 133:181-188.
42. Батюшкин М.М. Роль анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов в развитии интерстициального поражения почек. *Нефрология и диализ.* 2008; 8(3): 239-243. Batiushkin, M.M. The role of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs in the development of interstitial kidney damage. *Nephrology and dialysis.* 2008; 8(3): 239-243 [in Russian].
43. Пентюк О.О. Нефротоксичність лікарських засобів: клінічні прояви, патофізіологічні механізми та підходи до лікування. *Раціон.фармакотерапія.* 2009; 1: 21-27. Pentiuok O.O. Nephrotoxicity of drugs: clinical manifestations, pathophysiological mechanisms and approaches to treatment. *Ration. Pharmacotherapy.* 2009; 1: 21-27 [in Russian].
44. Clarcsn M., Gibilin L. et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 2778-2783.
45. Blowey D.L. Nephrotoxicity of over-the-counter analgesics, natural medicines and illicit drugs. *Adolesc. Med.* 2005; 16: 31-43.
46. Команденко М.С. Шостка Г.Д. Гиперчувствительный тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН) в Санкт-Петербурге. *Нефрология и диализ.* 2001; 3(2): 144-145. Komandenko M.S., Shostka G.D. Hypersensitive tubulointerstitial nephritis (TIN) in St. Petersburg. *Nephrology and dialysis.* 2001; 3(2): 144-145 [in Russian].
47. Мамедова Л.Н., Тарасова Г.Н. Оптимальный выбор ингибитора протонной помпы при хронической болезни почек. *Фарматека.* 2015; 15: 57-63. Mamedova LN, Tarasova GN Optimal choice of a proton pump inhibitor in chronic kidney disease. *Pharmatec.* 2015; 15: 57-63 [in Russian].
48. Saran et al. US Renal data system 2016 Annual data report Epidemiology of Kidney disease in the United States. *Am. J. Kidney Dis.* 2017. 69 (3): 1-2.
49. Yang Y., Geoge K. et al. Proton-pump inhibitors use, and risk of acute kidney injury: a meta-analysis of observational studies. *Drug Design, Development and Therapy.* 2017; 11: 1291-1299.
50. Lazarus B., Chen Y., Wilson F.P., et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern. Med.* 2016; 176: 238-46.
51. Xie Y. et al. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. *Kidney International.* 2017; E-pub: 1-13. doi: 10.1016/j.kint.2016.12.021
52. Toth-Manikowski M.S., Grams M.E. Proton Pump Inhibitors and Kidney Disease—GI Upset for the Nephrologist? *Kidney International Reports.* 2017; 2: 297-301.
53. Сигитова О.Н., Архипов Е.В. Тубулоинтерстициальный нефрит. *Вестник современной клинической медицины.* 2010. 3(3): 45-49. Sigitova O.N., Arkhipov E.V. Tubulointerstitial nephritis. *Herald of modern clinical medicine.* 2010; 3(3): 45-49 [in Russian].
54. Clarcsn M.R. et al. Acute iterstitial nephritis% clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19(11): 2778-2783.
55. Praga M., Gonzales E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2010; 77(11): 956-61.
56. Gonzales E. Gutierrez E., Galeano C. et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2008; 73(8): 940-946.
57. Muriithi A.K., Leung N., Valeri A.M., et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. *Am. J. Kidney Dis.* 2014; 64: 558-566.