

Обзор почечных побочных эффектов лекарственной терапии

XX Северо-западная нефрологическая школа РДО

Санкт-Петербург

28 мая 2021

Е.В. Захарова



Классификация лекарственно-индуцированной болезни почек

Согласно International Serious Adverse Event Consortium Report, лекарственно-индуцированные поражения почек могут быть разделены на 4 клинических фенотипа:

- ОПП
- гломерулярные повреждения
- канальцевые дисфункции
- нефролитиаз/кристаллурия

Mehta RL, Awdishu L, Davenport A, et al. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney Int.* 2015; 88:226–234

Механизмы развития лекарственно-индуцированной болезни почек

- ❑ Побочные эффекты ЛС делятся на 2 типа – тип А и тип В
 - Тип А – дозозависимая, предсказуемая на основании фармакологических свойств препаратов токсичность (например, при применении аминогликозидов)
 - Тип В – не зависящая от дозы и не предсказуемая с позиций фармакологических свойств препаратов (например, при применении ингибиторов протонной помпы)
- ❑ Нередко, одно и то же ЛС может вызывать несколько вариантов (фенотипов) повреждения почек (например, при применении НПВС в результате гломерулярного повреждения может развиваться нефротический синдром, и ОПП в результате гемодинамического воздействия или острого интерстициального нефрита)
- ❑ Имеет значение и генетическая предрасположенность к побочным эффектам ЛС (например, связанная с генетическими вариантами скорость выведения ЛС, влияющая на накопление препаратов в организме)
- ❑ Развитие лекарственно-индуцированной болезни почек, в соответствии с концепцией KDIGO, может рассматриваться как острое (ОПП: 1-7 дней), подострое (ОБП: 8-90 days) и хроническое and chronic (ХБП: >90 дней) после применения препарата

Критерии диагностики лекарственно-индуцированной болезни почек:

- Воздействие лекарственного препарата по меньшей мере за 24 часа до развития реакции
- Доказательства биологической вероятности причинно-следственной связи между воздействием препарата и поражением почек, основанные на известных механизмах лекарственного воздействия, метаболизме и иммуногенности ЛС
- Полная информация (включая лекарственный анамнез, концентрацию биомаркеров, коморбидный фон и сопутствующие факторы риска) для исключения воздействия других нефротоксических воздействий
- Установление вероятности взаимосвязи между препаратом и фенотипом поражения почек основано на длительности применения препарата и сроках развития поражения почек

Лекарственно-индуцированное ОПП

- ❑ По данным эпидемиологических исследований нефротоксическое воздействие ЛС является третьей по частоте причиной развития ОПП из-за все более частого использования препаратов, потенциально способных вызвать повреждение почек
- ❑ На долю лекарственно-индуцированного ОПП приходится до 26% случаев ОПП среди госпитализированных пациентов

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2:1–126. doi:10.1038/kisup.2012.8

Kane-Gill SL, Goldstein SL. Drug-induced acute kidney injury: a focus on risk assessment for prevention. *Crit Care Clin.* 2015; 31(4):675-684

Mehta RL, Awdishu L, Davenport A, et al. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney Int.* 2015; 88:226–234

28-29 мая 2021

- Патогенетические механизмы лекарственно-индуцированного ОПП соответствуют таковым при ОПП в целом, и делятся по основному патогенетическому механизму на преренальные, ренальные и постренальные
- Развитие ОПП, ассоциированного с применением ЛС, может быть связано с влиянием таких механизмов почечного повреждения, как:
- снижение перфузии почек вследствие потерь жидкости через желудочно-кишечный тракт и/или алиментарной гиповолемии на фоне применения ЛС (без их прямой нефротоксичности)
 - прямое токсическое действие ЛС на клетки почечных канальцев (острый канальцевый некроз)
 - острый интерстициальный воспалительный процесс в рамках аллергической реакции на ЛС (острый интерстициальный нефрит)
 - лекарственное поражение внутрпочечных сосудов или клубочкового аппарата
 - отложение кристаллов ЛС с обструкцией канальцев (кристаллическая нефропатия) и развитием нефролитоаза
- При этом одно и то же ЛС в разных клинических ситуациях может индуцировать поражение различных отделов нефрона, а механизмы развития ОПП при повреждении разных элементов почки - сосудов, клубочков, канальцев и интерстиция могут в значительной степени пересекаться
- Поэтому четкую границу между различными патогенетическими вариантами ОПП зачастую провести невозможно - например, преренальное ОПП, приведшее к развитию ишемического тубулонекроза, трансформируется таким образом в ренальное ОПП

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2:1–126. doi:10.1038/kisup.2012.8

Izzedine H, Perazella MA. Anticancer Drug-Induced Acute Kidney Injury. *Kidney International Reports.* 2017; 2:504–514

Факторы риска лекарственно-индуцированного ОПП

- пожилой возраст (старше 65 лет)
- женский пол
- низкая масса тела
- ранее существовавшая ХБП
- гиповолемия
- гипоальбуминемия
- острая и хроническая сердечная недостаточность
- сахарный диабет
- злокачественные новообразования
- цирроз печени
- заболевания с высоким уровнем ренина
- длительная терапия нефротоксичными препаратами
- гемодинамические дозозависимые эффекты
- известная аллергическая реакция на препарат
- одновременное назначение нескольких нефротоксичных ЛС

Tisdale JE, Miller DA. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018; Chapter 41: 941–966

Классификация лекарственно-индуцированного ОПП

Согласно International Serious Adverse Event Consortium Report, в рамках лекарственно-индуцированного ОПП выделяют:

- острый тубулонефроз
- острый интерстициальный нефрит
- осмотический нефроз

Более полная классификация лекарственно-индуцированного ОПП выделяет:

- острое повреждение сосудов
- острое гломерулярное повреждение
- острое канальцевое повреждение/тубулонефроз
- острый интерстициальный нефрит (как вариант - кристаллическая нефропатия)

Mehta RL, Awdishu L, Davenport A, et al. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney Int.* 2015; 88:226–234

Izzedine H, Perazella MA. Anticancer Drug-Induced Acute Kidney Injury. *Kidney International Reports.* 2017; 2:504–514

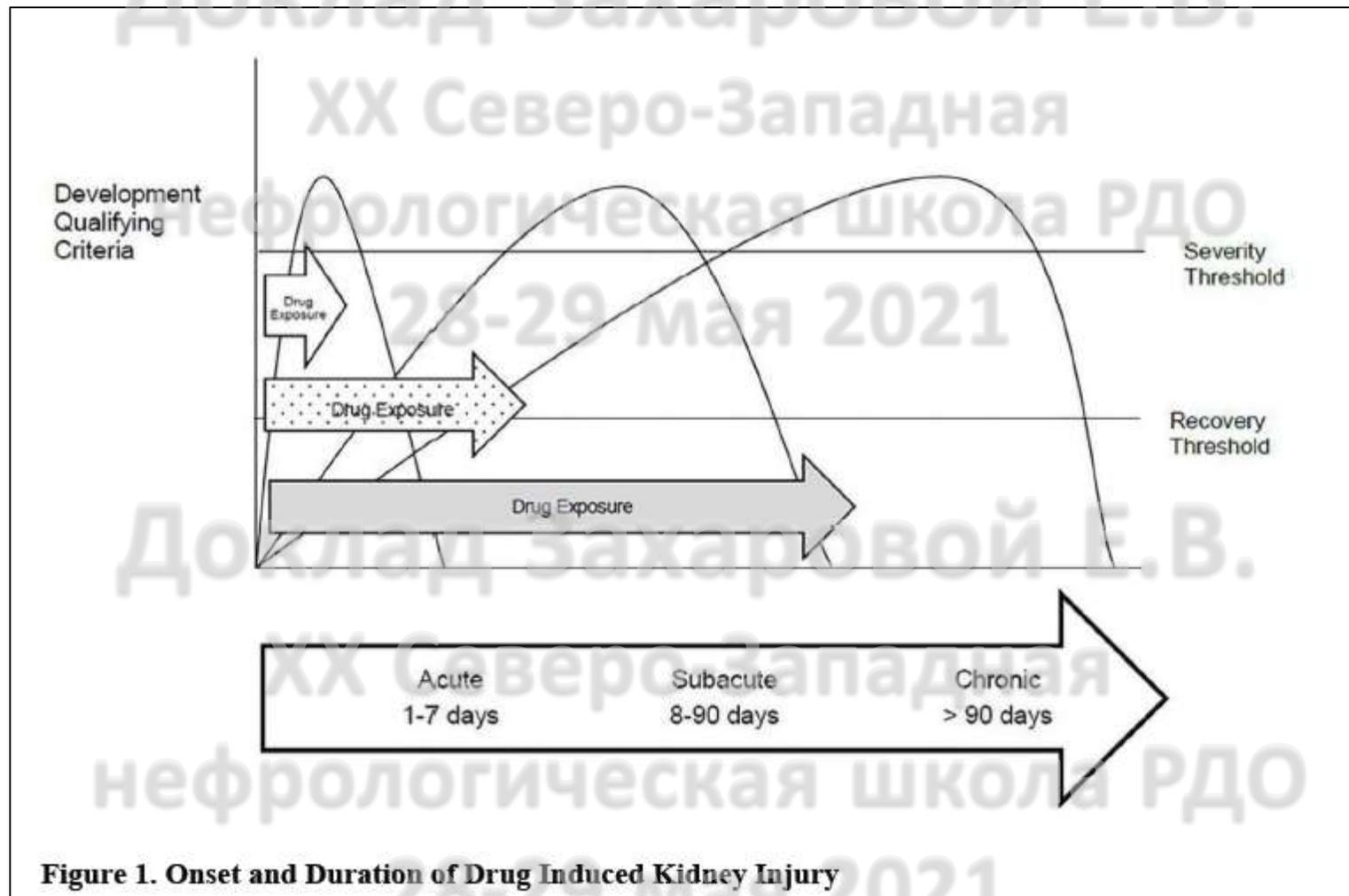
28-29 мая 2021

Table 1. Categories of drug-induced acute kidney injury

Category of kidney injury	Clinical-pathologic diagnosis	Mechanisms of kidney injury	Drug examples
Acute vascular disease	TMA	Direct endothelial injury	Gemcitabine, mitomycin C, calcineurin inhibitors, others
		VSMC dysfunction (VEGF deficiency)	Anti-angiogenesis drugs
		Antibody mediated	IFN, thienopyridines, quinine
	Vasculitis	Immune-mediated injury	Biologic agents, cocaine adulterated with levamisole, PTU, carbimazole, methimazole, hydralazine, minocycline, allopurinol, febuxostat, penicillamine, sulfasalazine, sofosbuvir in a kidney transplant recipient
Acute glomerular disease			
Epithelial cells (podocytes)	MCD	Direct cellular injury	Pamidronate, IFN, TKIs, lithium, NSAIDs
	FSGS (including collapsing form)		TKIs, sirolimus, pamidronate, anabolic steroids, lithium, IFN
Endothelial cells	TMA	(See above)	(See above)
ANCA-associated vasculitis	Necrotizing crescentic GN	Immune-mediated injury	(See above)
Endocapillar lesions	Class III/IV/V LN		
	High risk		TNF- α inhibitors, procainamide, hydralazine
	Moderate risk		Quinidine
	Low risk		TNF- α inhibitors, carbamazepine, PTU, methyl dopa, captopril, acebutolol, chlorpromazine, isoniazid, minocycline
Subepithelial space	Membranous nephropathy	Subepithelial IC deposits	Gold therapy, penicillamine and bucillamine, captopril, NSAIDs
Acute tubular disease	Acute tubular necrosis	Direct tubular cell injury	Antineoplastic, antimicrobial, antiviral, antifungal drugs, NSAIDs, calcineurin inhibitors
		Tubular epithelial vacuolization	Antineoplastic agents, Deferasirox, IVIg
		Intratubular obstruction with or without inflammation	Methotrexate, orlistat, antibiotics, anticoagulants
Acute interstitial disease	Acute interstitial nephritis	Type 4 hypersensitivity	Antimicrobial agents, PPIs, H2 antagonists, NSAIDs, others
		Antibody mediated	Immune checkpoint inhibitors

ANCA, anti-neutrophilic cytoplasmic antibody; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; GN, glomerulonephritis; IFN, interferon; LN, lupus nephritis; MCD, minimal change disease; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PPIs, proton pump inhibitors; PTU, propylthiouracil; SLE, systemic lupus erythematosus; TKIs, tyrosine kinase inhibitors; TMA, thrombotic microangiopathy; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; VEGF, vascular endothelial growth factor; VSMC, vascular smooth muscle cell.

Временные рамки начала и длительности лекарственно-индуцированного повреждения почек



Поражения почек, ассоциированные с различными ЛС (без учета противоопухолевых препаратов)

Категория повреждения почек	Клинико-морфологическая характеристика	Примеры лекарственных средств
Повреждение канальцев	Острый канальцевый некроз	Антимикробные средства (аминогликозиды, тетрациклины, цефалоспорины), противовирусные (тенофовир) и противогрибковые (амфотерицин) препараты, НПВП (напроксен), ингибиторы кальциневрина, деферазирокс, внутривенный иммуноглобулин, антикоагулянты, орлистат, золендронат
	Кристаллическая нефропатия	Противовирусные препараты (ацикловир, ганцикловир), урикозурики (аллопуринол, пробеницид), петлевые диуретики (фуросемид), противоэпилептические препараты (топиромат), сульфаниламиды
Интерстициальное повреждение	Острый интерстициальный нефрит, в том числе гранулематозный	Антимикробные средства (ципрофлоксацин, эритромицин, рифампицин), ингибиторы протонной помпы, блокаторы H ₂ гистаминовых рецепторов, НПВП, ингибиторы кальциневрина, петлевые диуретики (фуросемид), тиазидные диуретики, 5-аминосалициловая кислота, литий, фентоин, противоэпилептические препараты (вальпроевая кислота)

Категория повреждения почек		Клинико-морфологическая характеристика	Примеры лекарственных средств
Повреждение сосудов		Тромботическая микроангиопатия	Ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус), интерферон, тиенпипридины, хинин
		Васкулит	Кокаин с добавками левамизола, пропилтиоурацил, карбимазол, метимазол, гидралазин, миноциклин, аллопуринол, фебукостат, пеницилламин, сульфасалазин, софосбувир, филграстим
Повреждение клубочков	Эпителиальные клетки (подоциты)	Нефротический синдром не уточненный, болезнь минимальных изменений/фокальный сегментарный гломерулосклероз (включая коллабирующий вариант)	Паминдронат, интерфероны, литий, НПВС
	Эндотелиальные клетки в т.ч ANCA - ассоциированный васкулит	Тромботическая микроангиопатия	Ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус), интерферон, тиенпипридины, хинин
		Некротизирующий гломерулонефрит с полулуниями	Кокаин с добавками левамизола, пропилтиоурацил, карбимазол, метимазол, гидралазин, миноциклин, аллопуринол, фебукостат, пеницилламин, сульфасалазин, софосбувир, филграстим
	Эндокапиллярные повреждения	Волчаночно-подобный нефрит (класс III/IV/V волчаночного нефрита)	Ингибиторы фактора некроза опухоли α , прокаинамид, гидралазин, хинидин, карбамазепин, пропилтиоурацил, метилдопа, каптоприл, ацебутолол, хлорпромазин, изониазид, миноциклин
Субэпителиальные повреждения	Мембранозная нефропатия	Препараты золота, пеницилламин, буцилламин, каптоприл, НПВС	

Доклад Захаровой Е.В. XX Северо-Западная нефрологическая школа РДО 28-29 мая 2021

Лекарственные гломерулопатии

Table 1. Drug-induced glomerulopathies: definite immune-mediated injury versus presumptive injury.

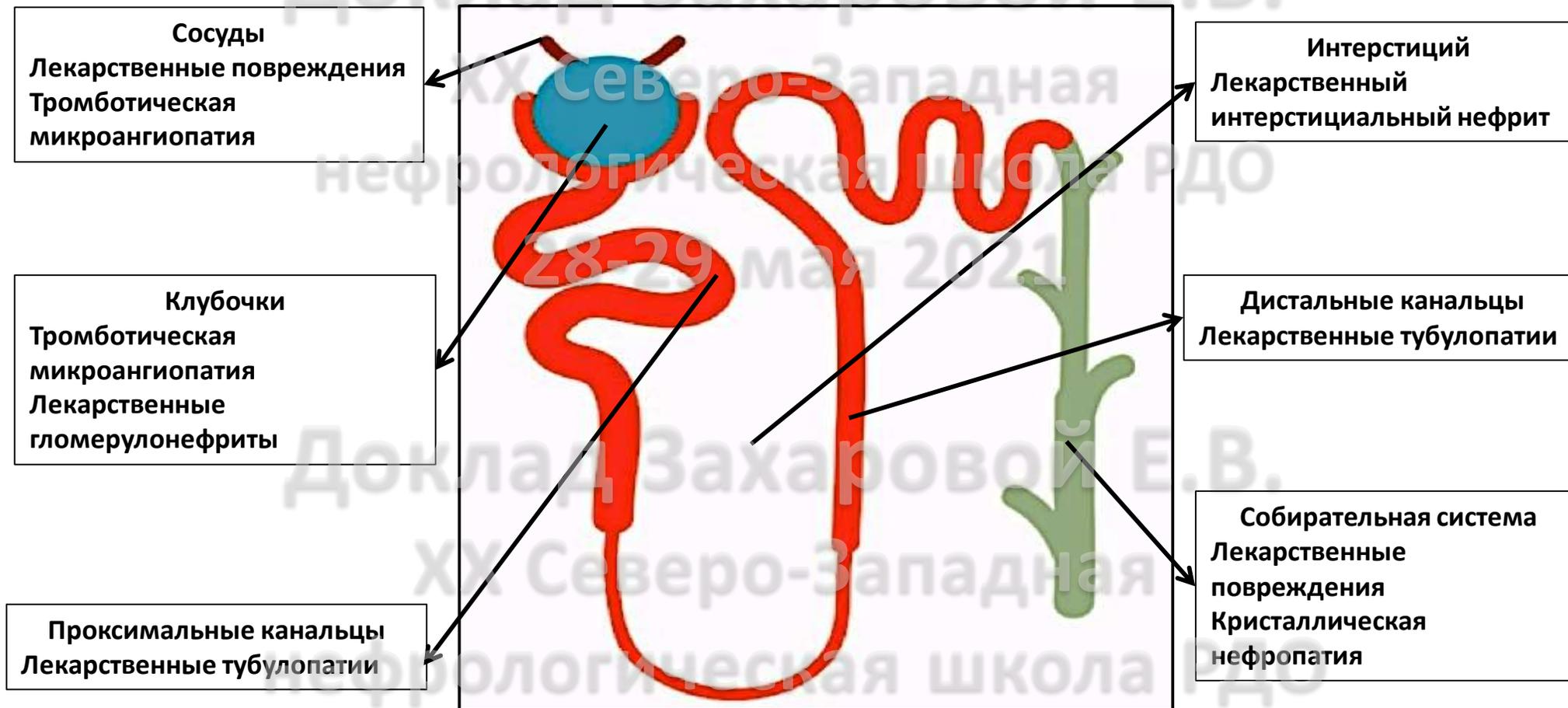
Glomerulopathy	Probable immune-mediated response	Presumptive injury
Membranous nephropathy	Gold salts, D-penicillamine, captopril high dose, bucillamine	Organic mercurial, mercaptopropionyl glycine, lithium, chlopropamide, aprotinin, adalimumab
Minimal change disease	NSAIDs, lithium, quinolones, acadione	IFN- α
Focal segmental glomerulosclerosis	Pamidronate, lithium	
Crescentic glomerulonephritis	d-Penicillamine, rifampicin, propylthiouracil, IFN- α , foscarnet	Isoniazid, minocycline, ethosuximide, trimethadione, paramethadione
Lupus-like nephritis	Procainamide, hydralazine, methyl dopa	Antituberculous drugs, anticonvulsive drugs

IFN: Interferon; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drug.

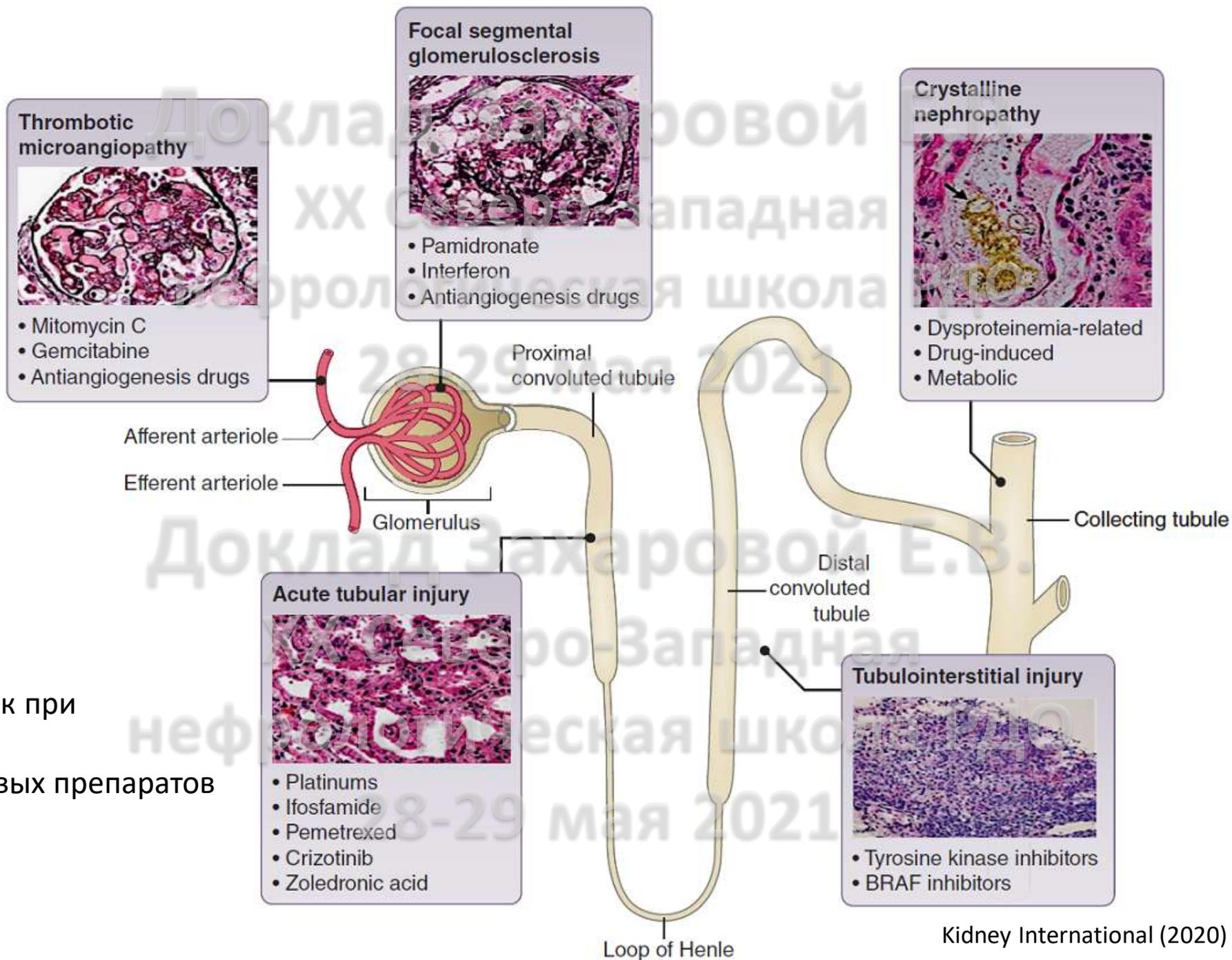
Лекарственные гломерулопатии

Болезнь минимальных изменений	Литий, золото, интерферон, НПВС	Ингибиторы иммунных контрольных точек (ICPI) Ингибиторы ангиогенеза - сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), Ингибиторы рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста (EGFR) и тирозинкиназы
Фокальный сегментарный гломерулосклероз	Героин, интерферон-α, литий, памидронат/алендронат, анаболические стероиды	Ингибиторы иммунных контрольных точек (ICPI)
Мембранозная нефропатия	Золото, пеницилламин, каптоприл, буцилламин, ртутные препараты, каптоприл, пробеницид, триметадион, НПВС, ингибиторы ЦОГ-2, клопидогрель, литий, формальдегид, углеводородные соединения	Ингибиторы иммунных контрольных точек (ICPI) Ингибиторы ангиогенеза - сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF),
Волчаночно-подобный нефрит	Гидралазин, хинидин, интерферон	Ингибиторы иммунных контрольных точек (ICPI)
Малоиммунный экстракапиллярный гломерулоенфрит	Гидралазин	Ингибиторы рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста (EGFR) и тирозинкиназы

Варианты и локализация поражения почек при использовании противоопухолевых препаратов



Поражение почек при
использовании
противоопухолевых препаратов



Варианты поражения почек в зависимости от класса противоопухолевых препаратов

- «Традиционные препараты» - препараты платины (особенно цисплатин), ифосфамид, гемцитабин, метотрексат и пеметрексед, являются наиболее частой причиной поражения почек
- Самый распространенный вариант - острое канальцевое повреждение/некроз (ОКН)
- Другие варианты:
 - тромботическая микроангиопатия (ТМА)
 - подоцитопатии - болезнь минимальных изменений/фокальный сегментарный гломерулосклероз (БМИ/ФСГС)
 - тубулопатии (синдром Фанкони, сольтеряющий синдром, синдром потери магния, нефрогенный несахарный диабет)
 - острый/хронический тубулоинтерстициальный нефрит (ОТИН/ХТИН)
 - кристаллическая нефропатия

Варианты поражения почек в зависимости от класса противоопухолевых препаратов

❑ Таргетные препараты:

- Анти-ангиогенные препараты ассоциированы с развитием артериальной гипертензии de novo или усугублением существующей АГ, протеинурии (иногда нефротического синдрома), и морфологически проявляются в виде ТМА, БМИ/ФСГС и ОТИН
- Другие препараты, такие как ингибиторы B-Raf-киназы или киназы анапластической лимфомы вызывают ОКН или ОТИН
- Применение ингибиторов протеасом ассоциировано с ТМА
- Ингибиторы эпидермального фактора роста, особенно цетуксимаб, могут вызывать синдром потери магния

❑ Средства иммунотерапии:

- Интерферон ассоциирован с различными вариантами гломерулонефрита – БМИ/ФСГС, мембранозная нефропатия, волчаночно-подобный нефрит, а также с ТМА
- Интерлейкин 2 может вызывать цитокиновый шторм с синдромом капиллярной утечки и развитием преренального ОПП и ОКН
- Ингибиторы иммунных контрольных точек могут вызывать ОКН и ОТИН с развитием ОПП и БМИ либо иммунокомплексный гломерулонефрит

Поражения почек, обусловленные действием «традиционных» противоопухолевых лекарственных препаратов

Группа	Препараты	Почечные синдромы	Морфологические варианты
Класс: препараты платины			
	Цисплатин	ОПП, синдром Фанкони, гипомагниемия, дистальный РТА, сольтеряющий синдром, нефрогенный несахарный диабет, ХБП	ОКН, ОИН, ХИН, ТМА
	Карбоплатин	ОПП, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, ХБП	
	Оксиплатин	ОПП, гипокалиемия	
Класс: алкилирующие препараты			
Производные хлорметина	Циклофосфамид	Гипонатриемия, синдром неадекватного антидиуреза	
	Ифосфамид	ОПП, синдром Фанкони, проксимальный и дистальный РТА, нефрогенный несахарный диабет, гипокалиемия, ХБП	ОКН, ОИН, ХИН, гломеруллопатии (без уточнения)
	Мелфалан	ОПП, НС	БМИ, ФСГС, кФСГС
	Хлорамбуцил	Гипонатриемия	
Этил- и метилмеламины	Гексаметилен-меламин		
	Тиотепа		
Препараты хлорэтилнитрозомочевины	Кармустин	ОПП, нефрогенный несахарный диабет, синдром Фанкони, проксимальный РТА, гипокалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия, ХБП, уратный нефролитиаз	ОКН, ОИН, ХИН, ТМА
	Семустин		
	Стрептозоцин		
	Бендамустин		
	Эстрамустин		
Триазены	Ломустин		
	Дакарбазин		
	Прокарбазин	ОПП	
Производные азиридилилбензо-хинона	Темозоломид		
	Диазихон	ОПП	
Растительные алкилирующие препараты	Трабекетедин	ОПП	
Алкилсульфонаты	Бусульфан		

Поражения почек, обусловленные действием «традиционных» противоопухолевых лекарственных препаратов

Группа	Препараты	Почечные синдромы	Морфологические варианты
Класс: антиметаболиты			
Аналоги фолиевой кислоты	Метотрексат	ОПП, ХБП	Кристаллическая нефропатия, ОКН, ХИН
	Пеметрексед	ОПП, дистальный РТА, нефрогенный несахарный диабет, ХБП	ОКН, ОИН
Аналоги пиримидина	5-Флуороурацил	ОПП, гипонатриемия, гипокалиемия	ОКН
	Капецитабин	ОПП	
	Цитарабин	ОПП	ТМА
	Азациитидин	ОПП, синдром Фанкони, полиурия, нефрогенный несахарный диабет	ОКН
	Гемцитабин	ОПП, гематурия, протеинурия, АГ	ТМА, МПГН
Аналоги пурина и родственные им ингибиторы	Пентостатин	Гипонатриемия	ОКН
	Флударабин	ОПП	
	Кладрибин		
	Клофарабин	ОПП, протеинурия, НС	БМИ, ФСГС, кФСГС
	Деоксикофомицин	ОПП, гематурия	ТМА
	Меркаптопурин	ОПП, синдром Фанкони	ОКН
Аналоги гуанина	Тиогуанин	ОПП	

Поражения почек, обусловленные действием «традиционных» противоопухолевых лекарственных препаратов

Группа	Препараты	Почечные синдромы	Морфологические варианты
Аналоги гуанина	Тиогуанин	ОПП	
Класс: ингибиторы микротрубочек			
Таксаны	Паклитаксел	Гипонатриемия, гипокалиемия	ОКН, ТМА
	Доцетаксел		
Алкалоиды барвинка розового	Винбластин, винкрестин, виндестин и винорелбин	ОПП, синдром неадекватного антидиуреза	ОКН
Класс: ингибиторы топоизомеразы			
Камптотецины	Топотекан	ОПП	
	Иринотекан		
Эпиподофиллотоксины	Этопозод		
Класс: противоопухолевые антибиотики			
Антрациклины	Даунорубицин, доксорубицин	НС, ХБП	БМИ, ФСГС, кФСГС, ТМА
	Эпирубицин, идарубицин		
Гликопептидные антибиотики	Блеомицин	ОПП	ТМА
	Митрамицин (пликамицин)	ОПП	ОКН
Митозаны	Митомицин С	ОПП, гематурия, протеинурия, АГ	ТМА
Класс: прочие			
Модуляторы рецепторов эстрогенов	Тамоксифен	НС	БМИ, ФСГС, кФСГС
Триоксид мышьяка	Триоксид мышьяка	ОПП	ОИН, ОКН

Поражения почек, обусловленные действием таргетных противоопухолевых препаратов

Группа	Препараты	Почечные синдромы	Морфологические варианты
Класс: препараты, воздействующие на сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)			
Ингибиторы VEGF	Бевацизумаб	АГ, протеинурия, НС, синдром «преэклампсии», ОПП	ТМА, МПГН, БМИ, κФСГС, ИК-ГН, IgA-Н, ОКН
	Афлиберсепт	АГ, протеинурия, ОПП	ТМА
Ингибиторы рецепторов VEGF	Рамуцирумаб		
Ингибиторы VEGF тирозинкиназ	Сунитиниб	АГ, протеинурия, синдром «преэклампсии»	БМИ, ФСГС, ОИН, ХИН, ТМА
	Сорафениб	АГ, протеинурия, гипофосфатемия, синдром «преэклампсии»	БМИ, ФСГС, ОИН, ХИН, ТМА
	Акситиниб	АГ, протеинурия	ТМА
	Регорафениб	АГ, гипофосфатемия, гипокальциемия, протеинурия, ОПП	
	Пазопаниб	АГ, протеинурия	ТМА
	Вандетаниб	АГ, гипокалиемия, гипокальциемия	
Класс: препараты, воздействующие на рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR)			
Ингибиторы рецептора 1 EGFR	Цетуксимаб	Гипомагниемия, гипокалиемия, гипонатриемия, ОПП, гломерулонефрит (без уточнения)	ИК-ГН
	Панитумумаб	Гипомагниемия, гипокалиемия, ОПП	ИГ-ГН
Ингибиторы тирозинкиназ EGFR	Эрлотиниб	Гипомагниемия, ОПП	малоиммунный ГН с полулуниями
	Гефитиниб	Гипокалиемия, задержка жидкости, ОПП, протеинурия	БМИ, МН, IgA-Н
	Афатиниб	Гипонатриемия. ОПП	
Ингибиторы HER2	Трастузумаб	ОПП, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия,	
	Пертузумаб	ОПП	
Ингибиторы тирозинкиназ HER2	Лапатиниб	Гипонатриемия, гипокалиемия, гипомагниемия, ОПП, АГ	

Поражения почек, обусловленные действием таргетных противоопухолевых препаратов

Группа	Препараты	Почечные синдромы	Морфологические варианты
Класс: Препараты, воздействующие на серин-треониновую протеинкиназу B-RAF (B-RAF)			
Ингибиторы B-RAF	Вемурафиниб	Синдром Фанкони, гипофосфатемия, гипокалиемия, гипонатриемия, ОПП, протеинурия	ОИН, ОКН
	Дабрафениб	Гипофосфатемия, гипонатриемия, гипокалиемия, гипомагниемия. Гипофосфатемия, НС, ОПП	ОИН, ОКН, подоцитопатии
Класс: препараты, воздействующие на киназу анапластической лимфомы (ALK)			
Ингибиторы киназы ALK	Кризотиниб	ОПП, электролитные расстройства, отеки, микрокисты почек, ХБП	ОКН
Класс: препараты, воздействующие на BCR-ABL (белок, являющийся продуктом «филадельфийской хромосомы») и KIT (рецептор фактора роста стволовых клеток)			
Ингибиторы тирозинкиназ BCR-ABL и KIT	Иматиниб	АГ, гипокальциемия, гипофосфатемия, ОПП, синдром Фанкони, ХБП	ОКН, ТМА
	Дазатиниб	Протеинурия, АГ, отеки	ОКН, ТМА
	Нилотиниб	АГ	
	Бозутиниб	Гипофосфатемия	
	Понатиниб	АГ	

Поражения почек, обусловленные действием таргетных противоопухолевых препаратов

Доклад Захаровой Е.В.

Группа	Препараты	Почечные синдромы	Морфологические варианты
Класс: препараты, воздействующие на регуляторы апоптоза			
Ингибиторы BCL-2	Венетоклак	Гипонатриемия	
Ингибитор деацетилазы гистона	Панобиностат	ОПП, гипокалиемия, гипофосфатемия, гипонатриемия,	
Ингибитор фосфоинозитид-3-киназы	Иделалисиб	ОПП, гипонатриемия, гипокалиемия, синдром Фанкони	
Ингибиторы циклин-зависимых киназ	Фавопиридол	ОПП	
	Динациклиб		
Класс: препараты, воздействующие на Брунтитрозинкиназу (ВТК)			
Ингибиторы ВТК	Ибрутиниб	АГ, отеки, ОПП, гипокалиемия, гипофосфатемия, гипонатриемия,	Гранулематозный ОИН
	Акалабрутиниб	ОПП	
Класс: препараты, воздействующие на митоген-активированную протеинкиназу (МЕК)			
Ингибиторы МЕК	Траметиниб	ОПП, гипокалиемия, гипофосфатемия, гипонатриемия, НС, АГ	Подоцитопатии

XX Северо-Западная нефрологическая школа РДО

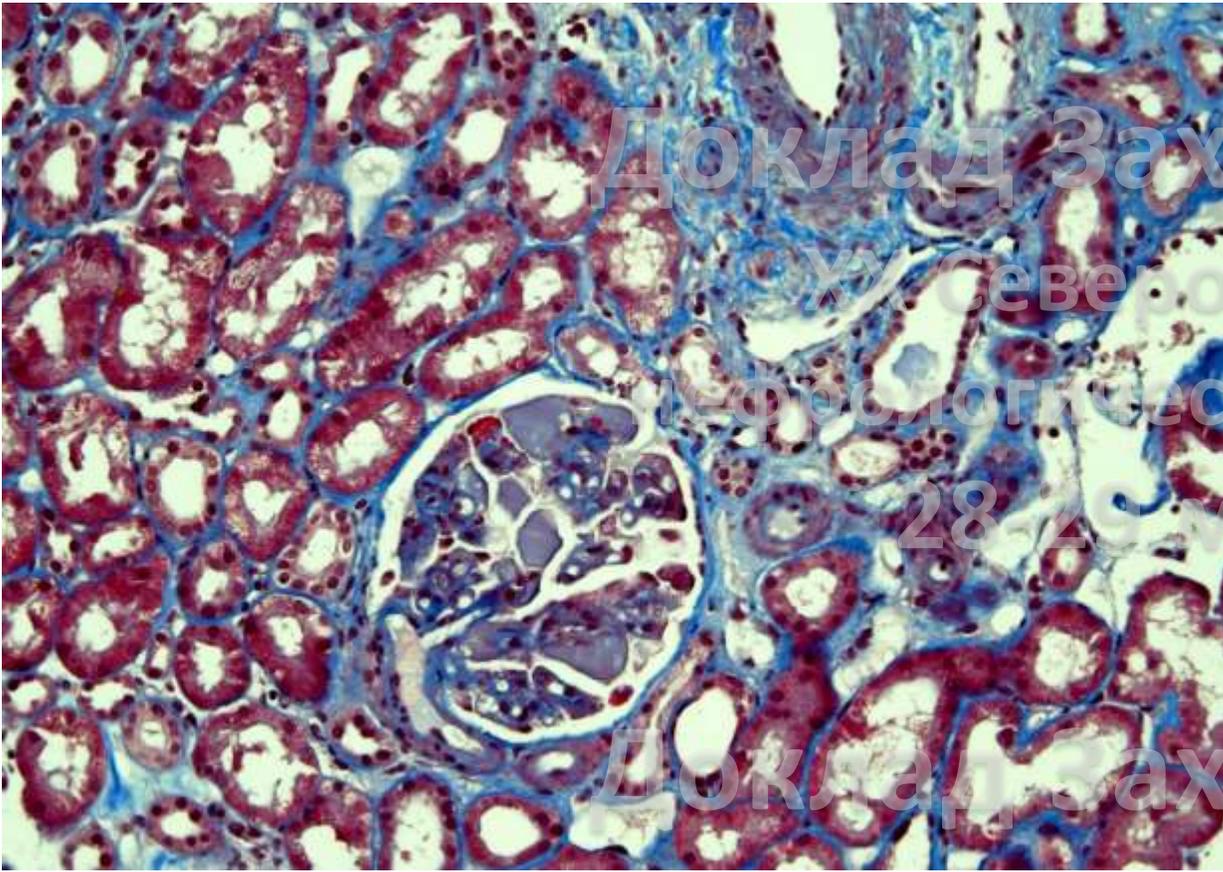
28-29 мая 2021

Поражения почек, обусловленные действием таргетных противоопухолевых препаратов

Группа	Препараты	Почечные синдромы	Морфологические варианты
Препараты, воздействующие на мишень рапамицина у млекопитающих (mTOR)			
Ингибиторы mTOR	Сиролимус	Протеинурия, ОПП, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипофосфатемия	БМИ, ФСГС, кФСГС, МН, МПГН, IgA-Н, ТМА, ОКН
	Темсиролимус	Протеинурия	ОКН, БМИ, ФСГС, кФСГС, ТМА, МПГН, МН, IgA-Н
	Эверолимус	Протеинурия, ОПП, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипофосфатемия	ТМА, БМИ, ФСГС, кФСГС, МПГН, МН, IgA-Н
Класс: Препараты, воздействующие на клеточный цикл			
Ингибиторы протеасом	Бортезомиб	ОПП, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипофосфатемия	ТМА, ОИН, гранулематозный ОИН
	Карфилзомиб	ОПП, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипофосфатемия	ОКН, ТМА
	Иксазомиб	-	
Ингибитор HDAC1	Вориностат	ОПП, гипокалиемия, гипонатриемия, гипофосфатемия	
Акт-ингибитор PKB	Перифозин	Гипофосфатемия	
Класс: препараты, вызывающие лизис лимфоцитов			
Ингибиторы CD20	Офатумумаб	ОПП, гипонатриемия, гипокалиемия,	
	Обинутузумаб	ОПП, гипофосфатемия, гипокальциемия, гипонатриемия	
Ингибитор CD52	Алемтузумаб	ОПП, протеинурия, гематурия, нефролитиаз	Анти ГБМ нефрит

Поражения почек, обусловленные действием средств иммунотерапии опухолей

Группа	Препараты	Почечные синдромы	Морфологические варианты
Класс: ингибиторы иммунных контрольных точек			
Ингибиторы CTLA-4	Ипилумаб	Гипонатриемия, гипокалиемия, ОПП, протеинурия, НС	ОИН, гранулематозный ОИН, ИК-ОИН, МН, БМИ, волчаночно-подобный ИК-ГН, ТМА
	Тремелиумаб		ИК-ГН, ГН с полулуниями
Антагонисты рецепторов PD-1	Пембролизумаб	ОПП, гипонатриемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипофосфатемия, НС	ОИН, гранулематозный ОИН, ОКН, БМИ, ФСГС, кФСГС, МН, IgA-Н, СЗ-ГН, ТМА
	Ниволумаб		
	Атезолизумаб	ХБП	
Ингибиторы KIR	Лирилумаб	ОПП, гипонатриемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипофосфатемия	
Класс: Т-клетки с химерическими антигенными рецепторами (CART-cells)			
	CART-cells	ОПП, гипофосфатемия, гипокалиемия, гипонатриемия, АГ	ОКН
Класс: препараты, влияющие на цитокиновые механизмы			
Интерлейкины	Интерлейкин-2	ОПП	ОКН
Антиинтерлейкин-6	Силтуксимаб	Гиперурикемия, гиперкалиемия	
Класс: интерфероны			
	Интерферон-α	ОПП, протеинурия, НС, АГ	ФСГС, кФСГС, БМИ, ТМА, волчаночно-подобный ИК-ГН
Класс: Иммуномодуляторы			
	Талидомид	Гиперкалиемия	
	Леналидомид	ОПП, синдром Фанкони, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипофосфатемия	ОКН, ОИН, аллергический ОИН в рамках DRESS-синдрома, БМИ
	Помалидомид	ОПП	Кристаллическая нефропатия



Доклад Захаровой Е.В.

XX Северо-Западная

нефрологическая школа РДО

28-29 мая 2021

Доклад Захаровой Е.В.

XX Северо-Западная

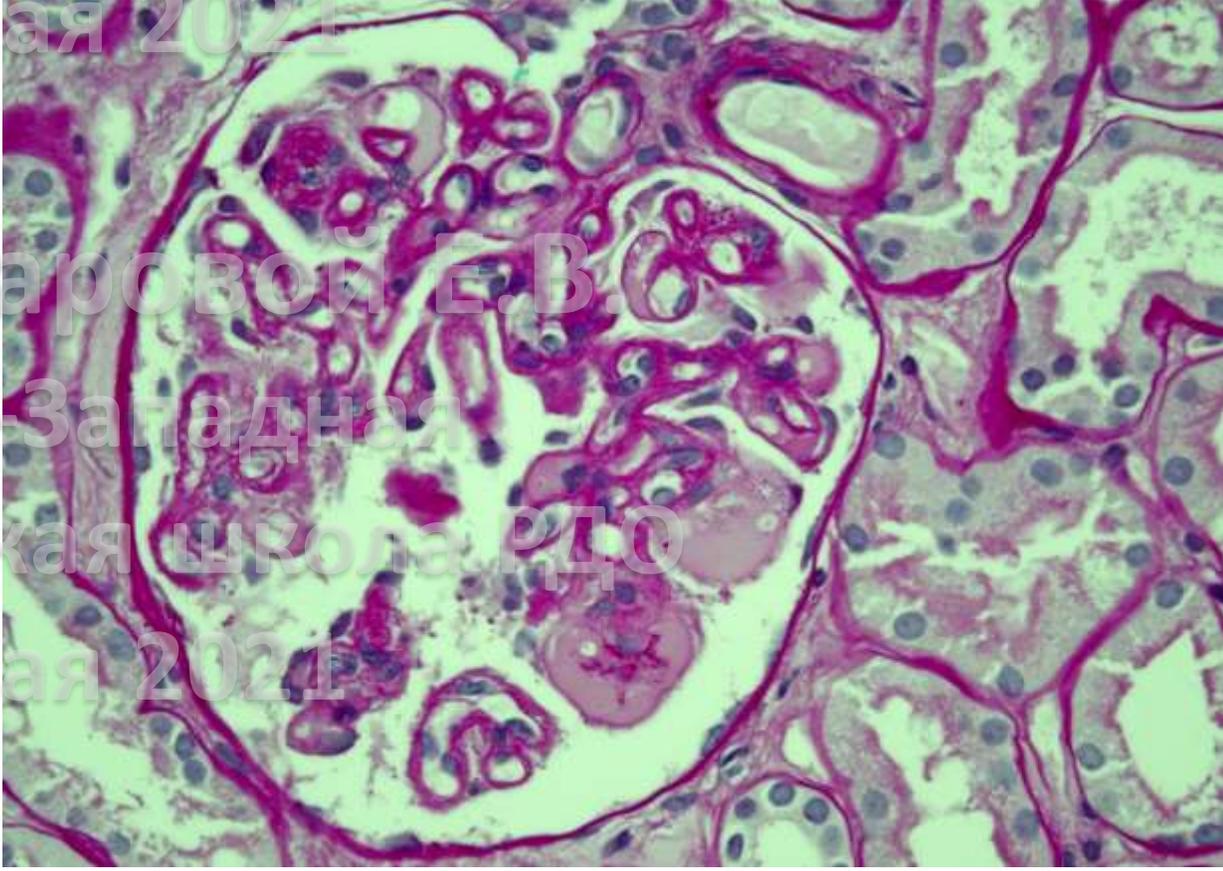
нефрологическая школа РДО

28-29 мая 2021

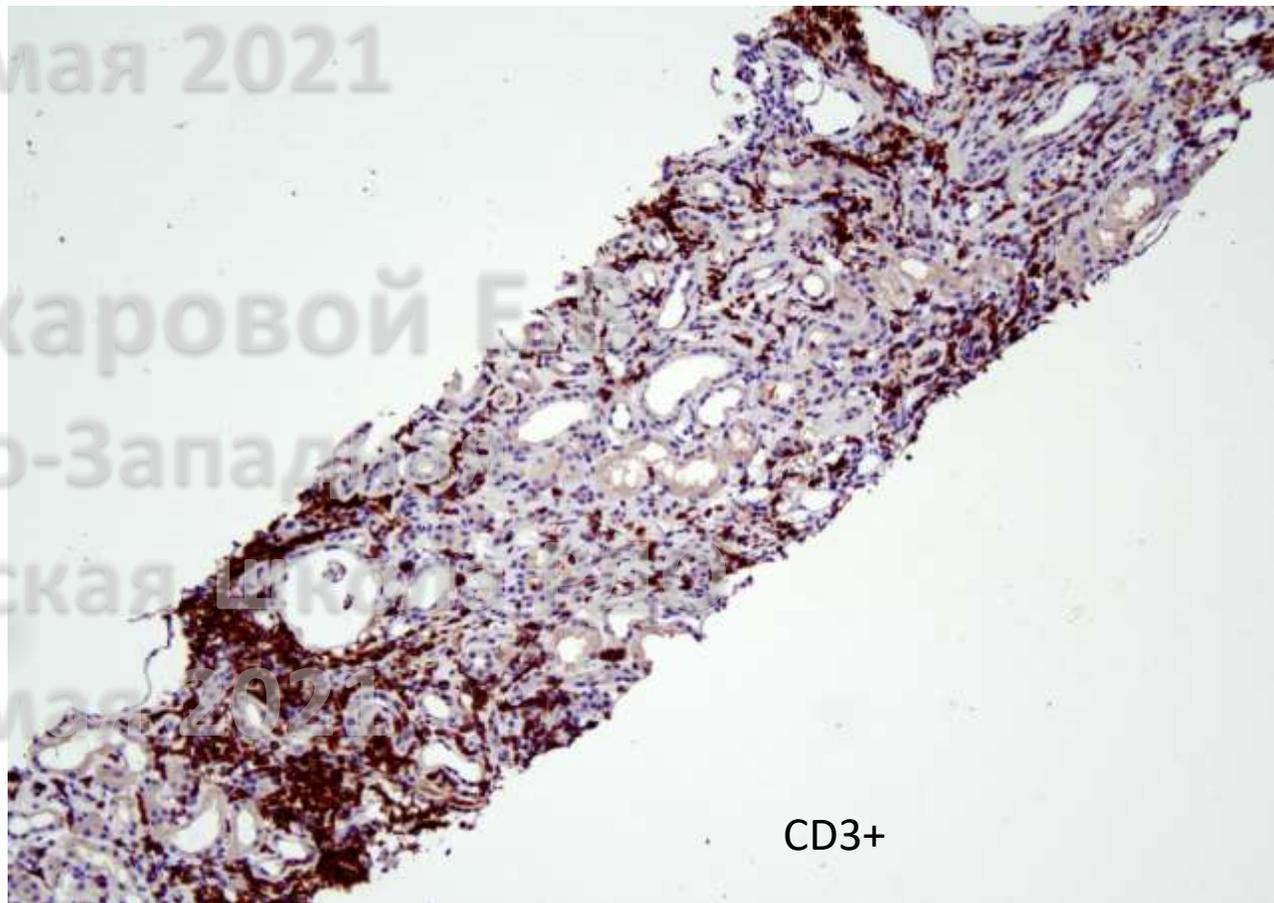
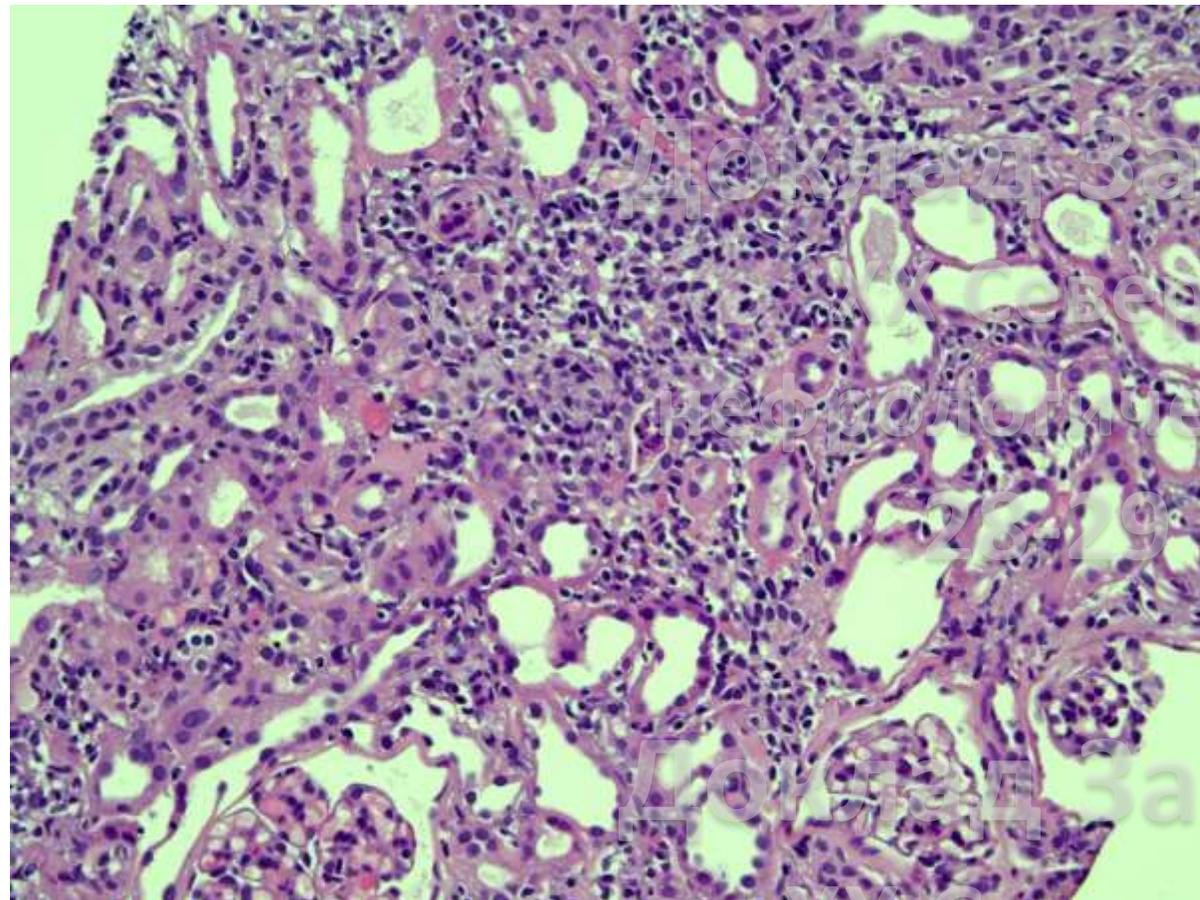
Гистологическое исследование и микрофотографии О.А. Воробьевой

Захаровой Е.В.

Тромботическая микроангиопатия при применении бевацизумаба



Тубулоинтерстициальный нефрит, ассоциированный с применением атезолизумаба



Гистологическое исследование и микрофотографии О.А. Воробьевой

Заключение:

- Лекарственно-индуцированные поражения почек многообразны по патогенетическим механизмам
- Лекарственные средства могут повреждать все отделы нефрона, причем иногда наблюдаются различные сочетания повреждений
- По срокам развития и длительности они могут формально соответствовать критериям как ОПП, так и ОБП и ХБП, однако эта в значительной мере формальная категоризация носит условный характер
- В настоящее время помимо антибактериальных препаратов, НПВС, ингибиторов протонной помпы, противовирусных препаратов и бифосфонатов и «традиционных» противоопухолевых препаратов, все большую роль в развитии лекарственно-индуцированных нефропатий приобретают таргетные противоопухолевые препараты
- Развивающиеся области иммунотерапии, в т.ч. CART-терапия, также ассоциирована с значимыми почечными побочными эффектами, главным образом ОПП
- Появление новейших методов, в т.ч. возможности редактирования генома (CRISPR), вероятно заставит нас столкнуться с еще неизвестными побочными почечными эффектам

28-29 мая 2021