

## Лекарственно-индуцированное острое повреждение почек

Е. В. Захарова<sup>1,2</sup>, \*О. Д. Остроумова<sup>1,3</sup>, М. В. Клепикова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина» Департамента здравоохранения Москвы, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, 125284, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова», Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

**Резюме.** Нефротоксическое воздействие лекарственных средств (ЛС) является третьей по частоте причиной развития острого повреждения почек (ОПП). Цель работы: анализ и систематизация данных о причинах, обуславливающих повышенный риск развития лекарственно-индуцированного ОПП, механизмах его возникновения, а также о возможных методах профилактики и лечения этого состояния. В настоящее время выделяют следующие фенотипы лекарственно-индуцированного ОПП: острое повреждение сосудов, острое повреждение клубочков, острое повреждение канальцев / тубулонекроз, острое интерстициальное повреждение. Выявлено, что эти осложнения чаще всего возникают при использовании антибактериальных ЛС, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, нестероидных противовоспалительных препаратов и противоопухолевых ЛС, в том числе таргетных. Факторами риска развития лекарственно-индуцированного ОПП являются возраст старше 65 лет, женский пол, низкая масса тела, уже имевшаяся у пациента хроническая болезнь почек, гиповолемия, гипоальбуминемия, острая и хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, злокачественные новообразования, цирроз печени, длительная терапия нефротоксичным ЛС и одновременное назначение нескольких нефротоксичных ЛС. Отмена ЛС, при применении которого возникло нарушение функции почек, является первым и ключевым принципом ведения не только пациентов с лекарственно-индуцированным ОПП, но и всех пациентов с ОПП. Для профилактики лекарственно-индуцированного ОПП следует избегать применения потенциально нефротоксичных ЛС, в особенности у пациентов из группы риска. В случае необходимости назначения ЛС, влияющих на почечную гемодинамику, терапию следует начинать с минимальной допустимой дозы препарата, избегать одновременного воздействия двух и более потенциально нефротоксичных препаратов. Необходимо тщательно контролировать функцию почек у пациентов группы высокого риска, а также информировать пациентов о необходимости соблюдать адекватный питьевой режим для предотвращения гиповолемии.

**Ключевые слова:** лекарственно-индуцированное острое повреждение почек; лекарственные средства; нежелательные лекарственные реакции; антибиотики; блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; нестероидные противовоспалительные препараты; противоопухолевые препараты

**Для цитирования:** Захарова ЕВ, Остроумова ОД, Клепикова МВ. Лекарственно-индуцированное острое повреждение почек. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(3):117–127. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-3-117-127>

\***Контактное лицо:** Olga D. Ostroumova; [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

## Drug-Induced Acute Kidney Injury

E. V. Zakharova<sup>1,2</sup>, \*O. D. Ostroumova<sup>1,3</sup>, M. V. Klepikova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russian Federation

<sup>2</sup> Botkin Hospital, 5 2nd Botkinsky Passage, Moscow 125284, Russian Federation

<sup>3</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow 2119991, Russian Federation

**Abstract.** Drug-induced nephrotoxicity is the third most common cause of acute kidney injury (AKI). The aim of the study was to analyse and summarise data on the factors and mechanisms responsible for increased risk of drug-induced AKI, to analyse potential methods of its prevention and treatment. At present, the following phenotypes of drug-induced AKI are distinguished: acute vascular disease, acute glomerular disease, acute tubular injury / necrosis, and acute interstitial nephritis. It was discovered that most often these complications occur following the use of antimicrobial drugs, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and anticancer drugs, including targeted therapy. Risk factors for drug-induced AKI include age >65, female gender, low body weight, pre-existing chronic kidney disease, hypovolemia, hypoalbuminemia, acute and chronic heart failure, diabetes, malignancies, liver cirrhosis, prolonged use of nephrotoxic drugs, and simultaneous use of two or more nephrotoxic drugs. Discontinuation of the drug which resulted in kidney failure is the first and foremost principle for managing not only drug-induced, but all AKI patients. The use of potentially nephrotoxic drugs should be avoided, especially in high-risk patients, in order to prevent drug-induced AKI. If a patient needs

a drug that affects renal hemodynamics, the therapy should begin with a minimum effective dose, and combinations of two and more nephrotoxic drugs should be avoided. Close monitoring of kidney function is crucial for high-risk patients. They should also be informed about the importance of adequate water consumption schedule for prevention of hypovolemia.

**Key words:** drug-induced acute kidney injury; drugs; adverse drug reactions; antibiotics; renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors; non-steroidal anti-inflammatory drugs; anticancer drugs

**For citation:** Zakharova EV, Ostroumova OD, Klepikova MV. Drug-induced acute kidney injury. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(3):117–127. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-3-117-127>

\***Corresponding author:** Olga D. Ostroumova; [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

Острое повреждение почек (ОПП) — синдром стадийного нарастающего острого поражения почек от минимальных нарушений почечной функции до ее полной утраты в результате непосредственного воздействия повреждающих факторов [1]. Причины развития ОПП делятся по инициирующему патогенетическому механизму на преренальные, ренальные и постренальные [1, 2]. ОПП диагностируется при наличии любого из критериев: нарастание уровня креатинина сыворотки крови (КрС) >26,5 мкмоль/л в течение 48 ч, или нарастание уровня КрС более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем (если это известно или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 сут), или снижение объема мочи до <0,5 мл/кг/ч в течение 6 ч [2].

В популяции на 100 000 населения выявляется 181–288 случаев ОПП (в среднем около 0,25%), а частота ОПП у пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии, может достигать 60%. Смертность от ОПП превышает суммарную смертность от таких заболеваний, как рак молочной железы, рак предстательной железы, сахарный диабет и сердечная недостаточность [1, 3–16]. Нефротоксическое воздействие лекарственных средств (ЛС) является третьей по частоте причиной развития ОПП [12]. Лекарственно-индуцированные ОПП (ЛИ ОПП) составляют 20–30% от всех ОПП; на долю ЛИ ОПП приходится до 26% случаев ОПП среди госпитализированных пациентов. ЛИ ОПП встречается у пациентов различных возрастных групп, но чаще у детей и у пациентов пожилого и старческого возраста [1, 2, 4, 12, 17].

**Цель работы** — анализ и систематизация данных о причинах, обуславливающих повышенный риск развития лекарственно-индуцированного острого повреждения почек, механизмах его возникновения, а также о возможных методах профилактики и лечения этого состояния.

Поиск информации был проведен в открытых источниках научной литературы и медицинской документации: научных статьях, индексируемых в базах данных eLIBRARY.RU, MEDLINE и Embase® (до июня 2020 г.), руководствах и методических рекомендациях, материалах баз данных нежелательных реакций, инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов.

## Фенотипы лекарственно-индуцированного поражения почек

Международный консорциум серьезных нежелательных явлений (International Serious Adverse Events Consortium, iSAEC) выделяет 4 клинических фенотипа лекарственно-индуцированного поражения почек: ОПП, гломерулярные повреждения, канальцевые дисфункции и нефролитиаз / кристаллурия [17]. Но поскольку ЛИ ОПП может развиваться при повреждении всех сегментов нефрона (сосудов, клубочков, канальцев и интерстиция), была разработана более полная классификация [18]: 1) острое повреждение сосудов; 2) острое гломерулярное повреждение; 3) острое повреждение канальцев / тубулонекроз; 4) острый интерстициальный нефрит (дополнительно выделен вариант кристаллической нефропатии).

В настоящем обзоре мы рассматриваем только ЛИ ОПП. Основные фенотипы ЛИ ОПП, их клиничко-морфологические характеристики и примеры ЛС, применение которых ассоциировано с развитием того или иного фенотипа, представлены в таблице 1 [17–39].

## Патогенетические механизмы

Патогенетические механизмы ЛИ ОПП соответствуют таковым при ОПП в целом [2, 39, 40]. Развитие ЛИ ОПП может быть обусловлено: снижением перфузии почек вследствие потерь жидкости через желудочно-кишечный тракт без прямой нефротоксичности (преренальное ОПП); лекарственно-опосредованным поражением внутрипочечных сосудов или клубочкового аппарата (тромботическая микроангиопатия, васкулит, гломерулонефрит); прямым токсическим воздействием ЛС на клетки почечных канальцев (острый тубулонекроз); аллергической реакцией на ЛС (острый интерстициальный нефрит); отложением кристаллов ЛС (кристаллическая нефропатия / нефролитиаз). При этом одно и то же ЛС может индуцировать поражение различных отделов нефрона, поэтому четкую границу между различными патогенетическими вариантами ЛИ ОПП зачастую провести невозможно. Так, например, преренальное ОПП, приведшее к развитию ишемического тубулонекроза, трансформируется в ренальное ОПП [2, 11, 18, 41].

Таблица 1. Характеристика фенотипов лекарственно-индуцированного острого повреждения почек (по R.L. Mehta и соавт. [17], H. Izzedine, M.A. Perazella [18] с изменениями по [19–39])  
Table 1. Characteristics of drug-induced AKI phenotypes (adapted from R.L. Mehta et al. [17], H. Izzedine, M.A. Perazella [18] with changes as presented in [19–39])

Категория повреждения почек		Клинико-морфологическая характеристика	Лекарственные средства различных групп	Примеры лекарственных средств
Острое повреждение сосудов	Тромбогическая микроангиопатия	Интерферон- $\alpha$ , такролимус, тиенопиридины, хинин, циклоспорин	<p><i>Традиционные препараты:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- препараты платины;</li> <li>- антимаболиты;</li> <li>- противоопухолевые антибиотики;</li> <li>- препараты хлорэтилнитрозомочевины;</li> <li>- ингибиторы микротрубочек.</li> </ul> <p><i>Таргетные препараты:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ингибиторы сосудистого эндотелиального фактора роста;</li> <li>- ингибиторы тирозинкиназ;</li> <li>- ингибиторы цитотоксичного антигена Т-лимфоцитов;</li> <li>- ингибиторы белка — продукта филадельфийской хромосомы;</li> <li>- ингибиторы протеасом;</li> <li>- ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих.</li> </ul> <p><i>Средства иммунотерапии:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- интерфероны</li> </ul>	<p><i>Традиционные препараты:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- алкилирующие препараты;</li> <li>- антимаболиты;</li> <li>- противоопухолевые антибиотики;</li> <li>- противоопухолевые средства — антиэстрогены (тамоксифен).</li> </ul> <p><i>Таргетные препараты:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ингибиторы тирозинкиназ;</li> <li>- ингибиторы рецептора I эпидермального фактора роста;</li> <li>- ингибиторы цитотоксичного антигена Т-лимфоцитов;</li> <li>- ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих;</li> <li>- ингибиторы v-RAF онкогенного гомолога В мышины саркомы;</li> <li>- ингибиторы митоген-активированной протеинкиназы;</li> <li>- ингибиторы программированной клеточной смерти.</li> </ul> <p><i>Средства иммунотерапии:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- интерфероны;</li> <li>- иммуномодуляторы</li> </ul>
Острое повреждение клубочков	Нефротический синдром, болезнь минимальных изменений / фокальный сегментарный гломерулосклероз (включая коллабирующий вариант)	Интерферон- $\alpha$ , памидроновая кислота, препараты лития (лития карбонат), нестероидные противовоспалительные препараты	<p><i>Традиционные препараты:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- алкилирующие препараты;</li> <li>- антимаболиты;</li> <li>- противоопухолевые антибиотики;</li> <li>- противоопухолевые средства — антиэстрогены (тамоксифен).</li> </ul> <p><i>Таргетные препараты:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ингибиторы тирозинкиназ;</li> <li>- ингибиторы рецептора I эпидермального фактора роста;</li> <li>- ингибиторы цитотоксичного антигена Т-лимфоцитов;</li> <li>- ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих;</li> <li>- ингибиторы v-RAF онкогенного гомолога В мышины саркомы;</li> <li>- ингибиторы митоген-активированной протеинкиназы;</li> <li>- ингибиторы программированной клеточной смерти.</li> </ul> <p><i>Средства иммунотерапии:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- интерфероны;</li> <li>- иммуномодуляторы</li> </ul>	<p><i>Традиционные препараты:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- алкилирующие препараты;</li> <li>- антимаболиты;</li> <li>- противоопухолевые антибиотики;</li> <li>- противоопухолевые средства — антиэстрогены (тамоксифен).</li> </ul> <p><i>Таргетные препараты:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ингибиторы тирозинкиназ;</li> <li>- ингибиторы рецептора I эпидермального фактора роста;</li> <li>- ингибиторы цитотоксичного антигена Т-лимфоцитов;</li> <li>- ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих;</li> <li>- ингибиторы v-RAF онкогенного гомолога В мышины саркомы;</li> <li>- ингибиторы митоген-активированной протеинкиназы;</li> <li>- ингибиторы программированной клеточной смерти.</li> </ul> <p><i>Средства иммунотерапии:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- интерфероны;</li> <li>- иммуномодуляторы</li> </ul>

Продолжение табл. 1  
Table 1 (continued)

Категория повреждения почек		Клинико-морфологическая характеристика	Лекарственные средства различных групп	Противоопухолевые лекарственные средства
Острое повреждение клубочков	Эндотелиальные клетки (в том числе при ANCA-ассоциированном васкулите)	Тромботическая микроангиопатия	Примеры лекарственных средств см. выше в разделе «Тромботическая микроангиопатия» в категории «Острое повреждение сосудов»	Примеры противоопухолевых лекарственных средств см. выше в разделе «Тромботическая микроангиопатия» в категории «Острое повреждение сосудов»
	Эндотелиальные повреждения	Некротизирующий гломерулонефрит с полулунными	Примеры лекарственных средств см. выше в разделе «Васкулит» в категории «Острое повреждение сосудов»	Примеры противоопухолевых лекарственных средств см. выше в разделе «Васкулит» в категории «Острое повреждение сосудов»
Субэпителиальные повреждения	Эндотелиальные повреждения	Волчаночно-почечный нефрит (класс III/IV/V)	Азбутолол*, гидралазин*, изониазид, ингибиторы фактора некроза опухоли-α, каптоприл, карбамазепин, метилдопа, миноциклин, прокаинамид, пропилглисурацил, хинидин*, хлорпромазин	<i>Традиционные препараты:</i> - антиметаболиты. <i>Таргетные препараты:</i> - ингибиторы программированной клеточной смерти; - ингибиторы цитотоксического антигена Т-лимфоцитов; - ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих
	Субэпителиальные повреждения	Мембранозная нефропатия	Буцилламин, каптоприл, нестероидные противовоспалительные препараты, пеницилламин, препараты золота	<i>Таргетные препараты:</i> - ингибиторы сосудистого эндотелиального фактора роста; - ингибиторы цитотоксического антигена Т-лимфоцитов; - ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих
Острое повреждение канальцев	Острый канальцевый некроз	Аминогликозиды, амфотерицин В, антикоагулянты, дефазирокс, золендроновая кислота, иммуноглобулин человека нормальный для внутривенных инфузий, напроксен, орлистат, такролимус, тенофовир, тетрациклины, цефалоспорины, циклоспорин	<i>Традиционные препараты:</i> - препараты платины; - алкилирующие препараты; - антиметаболиты; - противоопухолевые антибиотики; - препараты хлорэтилитритрозомочевины; - ингибиторы микротрубочек; - триоксид мышьяка, винкристин. <i>Таргетные препараты:</i> - ингибиторы тирозинкиназ; - ингибиторы v-KiF онкогенного гомолога В мышечной саркомы; - ингибиторы киназы анапластической лимфомы; - ингибиторы рецептора I эпидермального фактора роста; - ингибиторы белка — продукта филадельфийской хромосомы; - ингибиторы цитотоксического антигена Т-лимфоцитов; - ингибиторы программированной клеточной смерти;	

Продолжение табл. 1  
Table 1 (continued)

Категория повреждения почек		Клинико-морфологическая характеристика	Лекарственные средства различных групп	Примеры лекарственных средств
Острое повреждение канальцев	Острый канальцевый некроз	Аминогликозиды, амфотерицин В, антикоагулянты, деферазинокс, золотдроновая кислота, иммуноглобулин человека нормальный для внутривенных инфузий, напроксен, орлистат, такролимус, тенофовир, тетрациклины, цефалоспорины, циклоспорин	Противоопухолевые лекарственные средства	- ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих; - ингибиторы рецептора 2 человеческого эпидермального фактора роста. <i>Средства иммунотерапии:</i> - интерлейкин-2; - иммуномодуляторы; - Т-клетки с химерными антигенными рецепторами
				Примеров противоопухолевых лекарственных средств не обнаружено
Острое интерстициальное повреждение	Острый интерстициальный нефрит, в том числе гранулематозный	5-аминосалициловая кислота (месалазин), блокаторы H2-гистаминовых рецепторов, вальпроевая кислота, ингибиторы протонной помпы, нестероидные противовоспалительные препараты, препараты лития (лития карбонат), рифампицин, такролимус, тиазидные диуретики, фенитоин, фуросемид, циклоспорин, ципрофлоксацин, эритромицин	<i>Традиционные препараты:</i> - алкилирующие препараты; - антимаболиты; - препараты хлорэтилнитрозомочевины; - триоксид мышьяка. <i>Таргетные препараты:</i> - ингибиторы тирозинкиназ; - ингибиторы v-RAF онкогенного гомолога В мышшиной саркомы; - ингибиторы цитотоксичного антигена Т-лимфоцитов; - ингибиторы программированной клеточной смерти; - ингибиторы протеасом. <i>Средства иммунотерапии:</i> - иммуномодуляторы	

*Примечание.* ANCA — антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

\* Препарат не зарегистрирован в Российской Федерации.

Note. ANCA—anti-neutrophil cytoplasmic antibody.

\* The drug is not authorised in the Russian Federation.

## Факторы риска

Предрасположенность почек к повреждению могут определять следующие факторы: демографические особенности, генетические заболевания почек, дегидратация организма, некоторые острые и хронические сопутствующие заболевания и состояния. Риск возникновения ОПП определяется совокупностью влияния этих факторов и продолжительности, а также типа воздействия повреждающего агента [2, 4, 11, 18, 39, 42–45]. Среди факторов риска ОПП, в том числе ЛИ ОПП, выделяют:

- возраст старше 65 лет;
- женский пол;
- низкая масса тела;
- хроническая болезнь почек (ХБП);
- гиповолемия;
- гипоальбуминемия;
- острая и хроническая сердечная недостаточность (ХСН);
- сахарный диабет;
- злокачественные новообразования;
- цирроз печени;
- длительная терапия нефротоксичными ЛС;
- гемодинамические дозозависимые эффекты ЛС;
- известная аллергическая реакция на ЛС;
- одновременное назначение нескольких нефротоксичных ЛС.

Существуют также факторы риска развития ЛИ ОПП, характерные для конкретных препаратов. Например, ОПП, ассоциированное с приемом амфотерицина В, чаще развивается у лиц мужского пола и пациентов, имеющих массу тела более 90 кг [39]. Снижение потребления жидкости является фактором риска развития не только преренального ОПП, но и лекарственно-индуцированной кристаллической нефропатии / нефролитиаза (ампициллин, цiproфлоксацин, сульфаниламиды, ацикловир, ганцикловир, метотрексат и триамтерен [3]), а основными факторами риска возникновения ОПП при использовании метотрексата являются гиповолемия и закисление мочи [2, 19].

## Диагностика и дифференциальный диагноз

Диагноз устанавливается согласно определению ОПП. Для установления причины необходимы: оценка водного баланса, анализ мочи с микроскопией мочевого осадка, гематологические и серологические тесты, использование различных методов визуализации органов мочевыводящей системы и, в ряде случаев, биопсия почек [2]. ЛИ ОПП ассоциировано со следующими признаками и симптомами [39]:

- конституциональные симптомы — болезненность костопозвоночного угла, лихорадка, слабость, недомогание;

- острый интерстициальный нефрит — артралгии, эозинофилия, лейкоцитурия, эозинофилурия, кожные высыпания;

- острый канальцевый некроз / тубулопатии — олигурия / полиурия, электролитные расстройства, повышение КрС;

- гломерулонефрит — пеннистая моча, отеки, олигурия, протеинурия, артериальная гипертензия;

- нефролитиаз — гематурия, почечная колика.

Заболевания и состояния, с которыми необходимо проводить дифференциальный диагноз при подозрении на ЛИ ОПП, включают ХБП любой этиологии, цирроз печени, декомпенсацию ХСН, инфекции, сепсис [11, 39]. Если у пациента подозревается лекарственно-индуцированный нефролитиаз, необходимо исключить аневризму брюшного отдела аорты, острый аппендицит, внематочную беременность, острый пиелонефрит [39].

## Общие подходы к ведению пациентов

Общие принципы ведения пациентов с ОПП или с риском развития ОПП включают [2]:

- отмену всех возможных нефротоксических агентов;
- обеспечение нормализации волемического статуса и перфузионного давления;
- обеспечение функционального гемодинамического мониторинга;
- контроль уровня КрС и объема мочи;
- контроль гликемии;
- отказ от применения рентгеноконтрастных веществ;
- коррекцию дозировок ЛС;
- решение вопроса о начале заместительной почечной терапии;
- решение вопроса о переводе пациента в отделение интенсивной терапии.

Таким образом, отмена нефротоксичных ЛС является первым и ключевым принципом ведения всех пациентов с ОПП в целом и пациентов с ЛИ ОПП в частности [2, 11].

## Нефротоксичные лекарственные средства и принципы ведения отдельных групп пациентов

Объем статьи не позволяет подробно осветить весь спектр ЛС, потенциально обладающих нефротоксическим действием, поэтому в разделе будут рассмотрены лишь наиболее значимые в клинической практике группы ЛС и отдельные их представители (см. также табл. 1). Помимо антибактериальных ЛС (аминогликозидов, бета-лактамов, ванкомицина, сульфаниламидов и противогрибковых ЛС), весомый вклад в развитие ЛИ ОПП вносят блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), нестероидные

противовоспалительные препараты (НПВП) и противоопухолевые ЛС [2, 17–20, 22, 23, 39].

Развитие ОПП в 6–38% случаев может быть связано с использованием блокаторов РААС [22, 23, 39]. Основной причиной острого повышения КрС при применении блокаторов РААС является снижение эффективного артериального кровотока вследствие гиповолемии, обусловленной низким сердечным выбросом и/или агрессивной диуретической терапией у больных с ХСН. В результате снижения давления в афферентных артериолах происходит еще большее снижение внутривисцерального давления. То же касается и повышения КрС у пациентов с гипоперфузией почек при двухстороннем стенозе почечных артерий [39, 46].

ОПП, ассоциированное с применением блокаторов РААС, быстро обратимо при условии, что кровоток в почке не был нарушен достаточно долго, чтобы вызвать необратимое ишемическое повреждение. Если повышение КрС составляет <30% от исходного уровня, терапия может быть продолжена; повышение КрС >30% выше исходного уровня может быть устранено при снижении дозы на 50%. Если пациент уже получает минимальную дозу препарата и/или повышение КрС сохраняется более 4 недель, терапию блокаторами РААС следует прекратить [39, 46]. На фоне приема блокаторов РААС может наблюдаться гиперкалиемия, особенно у пациентов с фоновой ХБП или при одновременном приеме препаратов калия и калийсберегающих диуретиков [39, 48]. В части случаев гиперкалиемия может спонтанно разрешаться после восполнения объема жидкости, но при концентрации калия ( $K^+$ ) в сыворотке крови >5,5 ммоль/л и отсутствии эффекта от регидратационной терапии может потребоваться применение ионообменных смол. После купирования явлений ОПП при наличии абсолютных показаний применение блокаторов РААС может быть возобновлено в низких дозах, а через 1–2 недели следует повторно оценить концентрацию КрС и  $K^+$  [39, 47–49].

Еще одной частой причиной возникновения ОПП является применение НПВП. Механизмы воздействия НПВП включают снижение экскреции натрия и калия и снижение перфузии почек, что ведет к задержке жидкости, гиперкалиемии или к развитию ОПП [39, 50]. Большинство случаев ОПП разрешается в течение 2–8 сут после прекращения приема НПВП [2, 11, 39, 51, 52]. Введение жидкости (внутривенно или перорально) может ускорить восстановление почечной функции, но следует учитывать возможность гипергидратации на фоне нарушения экскреции натрия. При уровне  $K^+$  в сыворотке крови <6 ммоль/л могут быть назначены препараты ионообменных смол. Если же уровень  $K^+$  >6 ммоль/л

и/или появляются признаки перегрузки объемом, показано проведение гемодиализа [39, 52].

Все большую роль в заболеваемости ОПП приобретает применение противоопухолевых ЛС. Примеры групп противоопухолевых ЛС, применение которых ассоциировано с различными вариантами повреждения почек, приведены в таблице 1. Далее рассмотрим некоторые препараты.

Метотрексат, цитостатический препарат из группы антиметаболитов, не разрешен к применению при любой степени нарушения функции почек, но нефротоксическое действие этого препарата может возникнуть и у пациентов с сохранной почечной функцией вследствие преципитации нерастворимых метаболитов (7-гидроксиметотрексата) в просвете канальцев с развитием кристаллической нефропатии. Частота ОПП в целом составляет 1,8%, но может возрастать до 50% при применении высоких доз препарата у пациентов из групп риска [19]. Обычно ОПП носит обратимый характер, коррекция гиповолемии и подщелачивание мочи достигаются инфузией физиологического раствора и раствора бикарбоната натрия. Для купирования метотрексат-индуцированной нефротоксичности при назначении высоких доз препарата целесообразно введение прямого антидота — лейковорина. Если же высокая концентрация метотрексата в крови сохраняется, то вне зависимости от уровня азотемии показано проведение гемодиализа; рекомендуют также применение карбоксипептидазы G (препарат не зарегистрирован в Российской Федерации), которая метаболизирует метотрексат до неактивных метаболитов — 4-дезоксидеокси-4-амино-N-10-метилптероевой кислоты и глутамата, которые выводятся печенью (с желчью), а не почками [19, 53–55].

Использование антагониста пиримидина гемцитабина — одна из наиболее частых (2,4%) причин развития лекарственно-индуцированной тромботической микроангиопатии (ТМА). ТМА развивается вследствие прямого повреждения эндотелия микроциркуляторного русла почек с высвобождением мультимеров фактора Виллебранда и ингибитора активатора плазминогена и отложением на поверхности эндотелия фибрина и тромбоцитов. Отмена гемцитабина приводит в большинстве случаев к полному или частичному восстановлению функции почек [19, 56].

Моноклональные антитела к сосудистому эндотелиальному фактору роста (Vascular endothelial growth factor, VEGF) и циркулирующему рецептору VEGF, а также препараты, ингибирующие тирозинкиназы, блокируют ангиогенные функции VEGF. Нарушение сигнального пути VEGF приводит к дисфункции гломерулярных эндотелиальных клеток и повреждению фильтрационного

барьера, что ведет к развитию ОПП, протеинурии, артериальной гипертензии и ТМА. При возникновении ТМА требуется прекращение применения препаратов или снижение их дозы [19]. В ряде случаев возможно назначение глюкокортикоидов и плазматерапия (инфузии свежзамороженной плазмы и плазмообмен) [19, 56].

ОПП является самым частым осложнением при применении ингибиторов иммунных контрольных точек [19]. ОПП возникает у каждого шестого пациента и обусловлено высвобождением цитокинов, гиповолемией и острым канальцевым некрозом [57]. Степень тяжести ОПП при этом колеблется от умеренной до выраженной, лечение заключается в отмене препаратов и назначении глюкокортикостероидов, гемодиализ требуется в большом количестве случаев [19].

Иммунотерапия, в частности CAR T-клеточная терапия (Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy), основанная на использовании T-клеток с химерными антигенными рецепторами к специфическим опухолевым антигенам, а также терапия с применением интерлейкина-2 ассоциирована с электролитными нарушениями, гипотензией и развитием ОПП [19, 20]. Для лечения гипотензии используют вазопрессоры, инфузионную терапию и оксигенотерапию. В условиях тяжелого синдрома высвобождения цитокинов и синдрома активации макрофагов выраженность побочных эффектов может снижать назначение моноклонального антитела к рецептору интерлейкина-6 тоцилизумаба и/или глюкокортикостероидов [19, 58].

### Основные направления профилактики

Основные направления профилактики ЛИ ОПП следующие [2, 11, 19, 59, 60]:

- избегать применения ЛС, ассоциированных с развитием ОПП, у пациентов с факторами риска;
- избегать одновременного применения других ЛС, влияющих на почечную гемодинамику;
- при назначении препаратов с потенциальным неблагоприятным воздействием на почечную гемодинамику начинать терапию с минимальной дозы;
- избегать форсированного диуреза;
- избегать одновременного воздействия двух и более нефротоксичных ЛС;
- при назначении аминогликозидов рассмотреть возможность однократного ежедневного применения;
- информировать пациентов о повышенном риске развития поражения почек в случае обезвоживания и о необходимости поддерживать адекватный питьевой режим;
- рассмотреть возможность преимущественного использования ЛС на основе липидов;

- по возможности ограничить продолжительность терапии ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ОПП;

- тщательно контролировать функцию почек у пациентов из группы высокого риска.

При применении блокаторов РААС основной стратегией профилактики ЛИ ОПП является обеспечение адекватного внутрисосудистого объема: перед инициацией терапии следует отменить диуретики или уменьшить их дозу. Терапию блокаторами РААС следует начинать с низких доз, титрация дозы должна происходить под контролем уровня КрС, который следует определять каждые 2 недели до его стабилизации, а также после любого увеличения дозы [2, 11, 39, 61].

Отказ от применения НПВП у пациентов с ХБП (значимый фактор риска — уровень КрС >150,2 мкмоль/л) и других групп риска в большинстве случаев позволяет предотвратить развитие ОПП, поэтому следует рассматривать возможность назначения альтернативной фармакотерапии (например, ацетаминофена / парацетамола или наркотических анальгетиков) [2, 39, 47]. При необходимости применения НПВП у пациентов высокого риска следует использовать минимальные эффективные дозы в течение короткого периода времени (3–5 сут) [2, 39, 47]. Если НПВП используют более длительно, мониторинг должен включать измерение уровней КрС,  $K^+$ , концентрации натрия и мочевины в сыворотке крови в течение 1–3 недель от начала терапии, а затем каждые 3–6 мес. [39, 47]. Необходимо избегать одновременного назначения с НПВП других препаратов, влияющих на почечную гемодинамику, например диуретиков и блокаторов РААС [2].

Для профилактики ОПП, индуцированного применением антибиотиков, необходимо тщательно подбирать препарат и дозу с использованием мониторинга концентрации ЛС в плазме крови. Контроль функции почек должен проводиться каждые 2–3 сут, а в случае исходного повышения уровня КрС — ежедневно [2]. При повышенном уровне КрС желательнее использовать препараты, не обладающие нефротоксичным действием или с меньшим риском развития ОПП.

Профилактика ОПП при применении метотрексата включает проведение регидратационной терапии в объеме 40–60 мл/кг/сут, подщелачивание мочи введением гидрокарбоната натрия, назначение петлевых диуретиков [19, 54]. Некоторые авторы полагают, что применение фолиевой кислоты также способствует профилактике ОПП [19, 54, 62].

Профилактика нефротоксичности, связанной с применением CART-терапии, заключается в превентивной химиотерапии для уменьшения опухолевой массы и в назначении глюкокортикостероидов

[19, 58]. Для профилактики развития ОПП при применении рекомбинантного интерлейкина-2 необходима отмена антигипертензивных препаратов и введение физиологического раствора, рекомендуют также использовать низкие дозы дофамина (2 мкг/кг/мин) [19, 63].

Для более подробного ознакомления с особенностями нефротоксического действия противоопухолевых ЛС рекомендуем обратиться к нашей публикации, посвященной конкретно этому вопросу [64].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нефротоксичность является одним из наиболее распространенных видов побочного действия ЛС. К развитию ЛИ ОПП может привести использование антибактериальных препаратов (аминогликозидов, бета-лактамов, ванкомицина, сульфаниламидов и противогрибковых ЛС), блокаторов РААС, НПВП. Нефротоксическое действие оказывает также использование длительно или в высоких дозах таких противоопухолевых препаратов, как метотрексат, моноклональные антитела к VEGF и циркулирующему рецептору VEGF, ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы иммунных контрольных точек, а также иммунотерапия, в частности CAR T-клеточная терапия.

Успешное лечение ЛИ ОПП основано на ранней диагностике и своевременной отмене нефротоксичных ЛС. Среди мер, направленных на предупреждение развития ЛИ ОПП, наиболее значимыми являются выявление потенциально нефротоксичных ЛС и факторов риска развития нефротоксического действия,

отказ от использования препаратов с известными нефротоксическими эффектами, применение минимальных доз препаратов, борьба с полипрагматией, депрескрайбинг (контролируемое снижение дозы, отмена или замена ЛС), а также коррекция гиповолемии.

**Вклад авторов.** *Е. В. Захарова* — идея, концепция и дизайн исследования, анализ научной литературы, утверждение окончательной версии статьи; *О. Д. Остроумова* — написание текста, критический пересмотр содержания, доработка рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; *М. В. Клепикова* — существенный вклад в дизайн исследования, сбор и анализ данных литературы, обобщение результатов исследования, формулировка выводов, написание и редактирование рукописи, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных.

**Authors' contributions.** *Elena V. Zakharova*—elaboration of the study idea, concept, and design, analysis of scientific literature, approval of the final version of the paper for publication; *Olga D. Ostroumova*—writing and revision of the paper, editing of the text, approval of the final version of the paper for publication; *Maria V. Klepikova*—an important contribution to elaboration of the study design, collection and analysis of scientific literature, summarising of the study results, formulation of conclusions, writing and editing of the paper, carrying responsibility for all aspects of the study related to data reliability.

**Благодарности.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Acknowledgements.** The study was performed without external funding.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Шилов ЕМ, Ватазин АВ, Каюков ИГ и др. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I. *Нефрология*. 2016;20(1):79–104. [Smirnov AV, Dobronravov VA, Romyantsev AS, Shilov EM, Vatazin AV, Kayukov IG, et al. National guidelines acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part I. *Nefrologiya = Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2016;20(1):79–104 (In Russ.)]
2. 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):1–126. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.8>
3. Ghane SF, Assadi F. Drug-induced renal disorders. *J Renal Inj Prev*. 2015;4(3):57–60. <https://doi.org/10.12861/jrip.2015.12>
4. Sales G, Foresto R. Drug-induced nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras*. 2020;66(Suppl. 1):82–90. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.S1.82>
5. Petejova N, Martinek A, Zadrzil J, Teplan V. Acute toxic kidney injury. *Ren Fail*. 2019;41(1):576–94. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1628780>
6. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(5):930–6. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.32766>
7. Schetz M, Dasta J, Goldstein S, Golper T. Drug induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11(6):555–65. <https://doi.org/10.1097/01.ccx.0000184300.68383.95>
8. Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott G, Townend J, Smith W, Macleod A. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(4):1292–8. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006070756>
9. Wang HE, Muntner P, Chertow GM, Warnock DG. Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients. *Am J Nephrol*. 2012;35(4):349–55. <https://doi.org/10.1159/000337487>
10. Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, Almenoff P, Render M. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit Care Med*. 2009;37(9):2552–8. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e3181a5906f>
11. Смирнов АВ, Румянцев АШ. Острое повреждение почек. Часть I. *Нефрология*. 2020;24(1):67–95. [Smirnov AV, Romyantsev AS. Acute kidney disease. Part I. *Nefrologiya = Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2020;24(1):67–95 (In Russ.)] <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95>
12. Kane-Gill SL, Goldstein SL. Drug-induced acute kidney injury: a focus on risk assessment for prevention. *Crit Care Clin*. 2015;31(4):675–84. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2015.06.005>
13. Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med*. 2005;118(8):827–32. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.01.069>
14. Gruberg L, Weissman NJ, Pichard AD, Waksman R, Kent KM, Satler LF, et al. Impact of renal function on morbidity and mortality after percutaneous aortocoronary saphenous vein graft intervention. *Am Heart J*. 2003;145(3):529–34. <https://doi.org/10.1067/mhj.2003.121>

15. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294(7):813–8. <https://doi.org/10.1001/jama.294.7.813>
16. Ananthanam S, Lewington AJP. Acute kidney injury. *J R Coll Physicians Edinb*. 2013;43(4):323–8. <https://doi.org/10.4997/jrcpe.2013.412>
17. Mehta RL, Awdishu L, Davenport A, Murray P, Macedo E, Cerda J, et al. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney Int*. 2015;88(2):226–34. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.115>
18. Izzedine H, Perazella MA. Anticancer drug-induced acute kidney injury. *Kidney Int Rep*. 2017;2(4):504–14. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.02.008>
19. Perazella MA. Update on the renal effects of anticancer agents. *J Onco-Nephrol*. 2017;1(3):170–8. <https://doi.org/10.5301/jon.5000026>
20. Chemotherapy and radiation related kidney diseases. In: Finkel KW, Perazella MA, Cohen EP, eds. *Onco-Nephrology*. Elsevier; 2020. Section 4. P. 127–96.
21. Pauksakon P, Fogo AB. Drug-induced nephropathies. *Histopathology*. 2017;70(1):94–108. <https://doi.org/10.1111/his.13064>
22. Jackson B, Matthews PG, McGrath BP, Johnston CI. Angiotensin converting enzyme inhibition in renovascular hypertension: frequency of reversible renal failure. *Lancet*. 1984;1(8370):225–6. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(84\)92149-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(84)92149-4)
23. Mason NA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and renal function. *DICP*. 1990;24(5):496–505. <https://doi.org/10.1177/106002809002400511>
24. Whelton A, Hamilton CW. Non-steroidal anti inflammatory drugs: effects on kidney function. *Clin Pharmacol*. 1991;31(7):588–98. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1991.tb03743.x>
25. Goli R, Mukku KK, Devaraju SB, Uppin MS. Acyclovir-induced thrombotic microangiopathy. *Indian J Nephrol*. 2017;27(2):131–2. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.181453>
26. Rey A, Batteux B, Laville SM, Marianne J, Masmoudi K, Gras-Champel V, Liabeuf S. Acute kidney injury associated with febuxostat and allopurinol: a post-marketing study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):229. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-2011-y>
27. Leowattana W. Antiviral drugs and acute kidney injury (AKI). *Infect Disord Drug Targets*. 2019;19(4):375–82. <https://doi.org/10.2174/1871526519666190617154137>
28. Kim YG, Kim B, Kim MK, Chung SJ, Han HJ, Ryu JA, et al. Medullary nephrocalcinosis associated with long-term furosemide abuse in adults. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(12):2303–9. <https://doi.org/10.1093/ndt/16.12.2303>
29. Gagnon RF, Mehio A, Iqbal S, Tsoukas CM. Néphropathie tubulo-interstitielle associée à l'indinavir. *Nephrol Ther*. 2007;3(7):461–2. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2007.07.004>
30. Wu D, Stoller ML. Indinavir urolithiasis. *Curr Opin Urol*. 2000;10(6):557–61. <https://doi.org/10.1097/00042307-200011000-00004>
31. Lamb EJ, Nashef L, Stevens PE. Topiramate increases biochemical risk of nephrolithiasis. *Ann Clin Biochem*. 2004;41(Pt 2):166–9. <https://doi.org/10.1258/000456304322880104>
32. de la Prada Alvarez FJ, Prados Gallardo AM, Tugores Vázquez A, Uriol Rivera M, Morey Molina A. Insuficiencia renal aguda por depósito de cristales de Sulfadiacina. *An Med Interna*. 2007;24(5):235–8.
33. Kubota M, Nishi-Nagase M, Sakakihara Y, Noma S, Nakamoto M, Kawaguchi H, et al. Zonisamide-induced urinary lithiasis in patients with intractable epilepsy. *Brain Dev*. 2000;22(4):230–3. [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(00\)00118-2](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(00)00118-2)
34. Ram R, Swarnalatha G, Prasad N, Prayaga A, Dakshina Murthy KV. Granulomatous interstitial nephritis after prolonged use of phenytoin. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2009;20(1):131–3.
35. Torregrosa E, Rovira RE, Calvo C, Hernández-Jaras J, Maduell F, García H. Nephritis interstitial aguda por omeprazol. *Nefrologia*. 2004;24 Suppl 3:61–3.
36. Muthukumar T, Jayakumar M, Fernando EM, Muthusethupathi M. Acute renal failure due to rifampicin: a study of 25 patients. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(4):690–6. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.35675>
37. Enríquez R, Cabezuolo JB, González C, Lacueva J, Teruel A, Fernández J, Arenas MD. Granulomatous interstitial nephritis associated with hydrochlorothiazide/amiloride. *Am J Nephrol*. 1995;15(3):270–3. <https://doi.org/10.1159/000168845>
38. Yoshikawa H, Watanabe T, Abe T. Tubulo-interstitial nephritis caused by sodium valproate. *Brain Dev*. 2002;24(2):102–5. [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(02\)00007-4](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(02)00007-4)
39. Tisdale JE, Miller DA, eds. *Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. 3rd ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018.
40. Derungs A. Medikamentös bedingte akute Nierenschädigung. *Ther Umsch*. 2015;72(11–12):717–27. <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a000742>
41. Постников СС, Грацианская АН, Костылева МН. Лекарственные поражения почек. *Педиатрия*. 2016;95(4):167–73. [Postnikov SS, Gratsianskaya AN, Kostyleva MN. Drug-induced kidney injury. *Pediatriya = Pediaatria*. 2016;95(4):167–73 (In Russ.)]
42. Reddy VG. Prevention of postoperative acute renal failure. *J Postgrad Med*. 2002;48(1):64–70.
43. Venkataraman R. Can we prevent acute kidney injury? *Crit Care Med*. 2008;36(4 Suppl.):166–71. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e318168c74a>
44. Stewart J, Findlay G, Smith N, Kelly K, Mason M. *Adding Insult to Injury: A Review of the Care of Patients Who Died in Hospital with a Primary Diagnosis of Acute Kidney Injury (Acute Renal Failure)*. London: NCEPOD; 2009.
45. Cerda J, Bagga A, Kher V, Chakravarthi R. The contrasting characteristics of acute kidney injury in developed and developing countries. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008;4(3):138–53. <https://doi.org/10.1038/ncpneph0722>
46. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med*. 2000;160(5):685–93. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.5.685>
47. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Шилов ЕМ, Ватазин АВ, Каюков ИГ и др. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть II. *Нефрология*. 2016;20(2):86–100. [Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumyantsev AS, Shilov EM, Vatazin AV, Kayukov IG, et al. National guidelines acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part II. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2016;20(2):86–100 (In Russ.)]
48. Bidulka P, Fu EL, Leyrat C, Kalogirou F, McAllister KSL, Kingdon EJ, et al. Stopping renin-angiotensin system blockers after acute kidney injury and risk of adverse outcomes: parallel population-based cohort studies in English and Swedish routine care. *BMC Med*. 2020;18(1):195. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01659-x>
49. Hsu CY, Liu KD, Yang J, Glidden DV, Tan TC, Pravoverov L, et al. Renin-angiotensin system blockade after acute kidney injury (AKI) and risk of recurrent AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(1):26–34. <https://doi.org/10.2215/CJN.05800519>
50. Brater DC. Anti-inflammatory agents and renal function. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;32(3 Suppl 1):33–42. <https://doi.org/10.1053/sarh.2002.37216>
51. Graham MG. Acute renal failure related to high-dose ceflexib. *Ann Intern Med*. 2001;135(1):69–70. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-1-200107030-00038>
52. Perazella MA, Eras J. Are selective COX-2 inhibitors nephrotoxic? *Am J Kidney Dis*. 2000;35(5):937–40. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(00\)70266-6](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(00)70266-6)
53. Евсютина ЕП, Диникина ЮВ, Белогурова МБ, Александрович ЮС. Профилактика токсичности при химиотерапии высокими дозами метотрексата у детей. *Педиатрия*. 2019;10(2):89–98. [Evsutiina EP, Dinikina YuV, Belogurova MB, Aleksandrovich YuS. Prevention of toxicity in chemotherapy with high doses of methotrexate in children. *Pediatr = Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(2):89–98 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/PED10289-98>
54. Громова ЕГ, Бирюкова ЛС, Джумабаева БТ, Курмуков ИА. Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов. *Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO*. 2020;10(3s2):118–30. [Gromova EG, Biryukova LS, Dzhumabaeva BT, Kurmukov IA. Practical recommendations for the correction of nephrotoxicity of antitumor drugs. *Zlokachestven-*

- ные опухоли. *Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant tumors. Practical recommendations RUSSCO*. 2020;10(3s2):118–30 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-46>
55. Widemann BC, Schwartz S, Jayaprakash N, Christensen R, Pui CH, Chauhan N, et al. Efficacy of glucarpidase (carboxypeptidase g2) in patients with acute kidney injury after high-dose methotrexate therapy. *Pharmacotherapy*. 2014;34(5):427–39. <https://doi.org/10.1002/phar.1360>
56. Izzedine H, Perazella MA. Thrombotic microangiopathy, cancer, and cancer drugs. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(5):857–68. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.02.340>
57. Perazella MA, Sprangers B. AKI in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(7):1077–9. <https://doi.org/10.2215/CJN.02340219>
58. Gill S, Maus MV, Porter DL. Chimeric antigen receptor T cell therapy: 25 years in the making. *Blood Rev*. 2016;30(3):157–67. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2015.10.003>
59. Pazhayattil GS, Shirali AC. Drug-induced impairment of renal function. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:457–68. <https://doi.org/10.2147/ijnrd.s39747>
60. Острая почечная недостаточность лекарственного происхождения. Раздел 1. Обзорная информация. *Безопасность лекарств*. 2000;(1):31–8. [Acute renal failure of medicinal origin. Section 1. Overview information. *Bezopasnost' lekarstv = Drug Safety*. 2000;(1):31–8 (In Russ.)]
61. Thomas MC. Diuretics, ACE inhibitors and NSAIDs — the triple whammy. *Med J Aust*. 2000;172(4):184–5. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2000.tb125548.x>
62. Муравьев ЮВ. Как же назначать фолиевую кислоту при ревматоидном артрите в период лечения метотрексатом? *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(2):201–4. [Murav'yev YuV. How is folic acid to be used in rheumatoid arthritis during methotrexate treatment? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):201–4 (In Russ.)] <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2013-649>
63. Cosmai L, Porta C, Foramitti M, Perrone V, Mollica L, Gallieni M, Capasso G. Preventive strategies for acute kidney injury in cancer patients. *Clin Kidney J*. 2020;14(1):70–83. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa127>
64. Захарова ЕВ, Остроумова ОД. Онконефрология: поражение почек при использовании противоопухолевых препаратов. Обзор литературы — часть 1. *Нефрология и диализ*. 2020;22(3):383–95. [Zakharova EV, Ostroumova OD. Onconephrology: anti-cancer drug-induced kidney damage. Review of literature — part 1. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis*. 2020;22(3):383–95 (In Russ.)] <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2020-3-383-395>

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Захарова Елена Викторовна**, канд. мед. наук, доцент. *Elena V. Zakharova*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0178-7549>

**Остроумова Ольга Дмитриевна**, д-р мед. наук, профессор. *Olga D. Ostroumova*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

**Клепикова Мария Викторовна**, канд. мед. наук. *Maria V. Klepikova*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4258-1889>

Статья поступила 28.06.2021

После доработки 19.07.2021

Принята к печати 03.09.2021

Article was received 28 June 2021

Revised 19 July 2021

Accepted for publication 3 September 2021

## ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ СЕМИНАРЫ ЦЕНТРА ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ ФГБУ "НЦЭСМП" МИНЗДРАВА РОССИИ

### Расписание семинаров на октябрь-ноябрь 2021 года

20 октября	Онлайн-тематический семинар «Современные требования к разработке и регистрации лекарственных препаратов растительного происхождения и гомеопатических лекарственных средств»
26 октября	Онлайн-тематический семинар «Мастер-файл системы фармаконадзора»
27 октября	Онлайн-тематический семинар «Правила и порядок проведения этической экспертизы при получении разрешения на проведение клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения»
9 ноября	Онлайн-тематический семинар «Статистические аспекты планирования клинических исследований»
15 ноября	Онлайн-тематический семинар «Теоретические аспекты фармаконадзора»
17 ноября	Онлайн-тематический семинар «Практические аспекты фармаконадзора»
23–25 ноября	Онлайн-тематический семинар «Правила организации и проведения клинических исследований лекарственных средств — GCP (продвинутый уровень)»

Перечень образовательных мероприятий и научных конференций доступен на сайте ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России<sup>1</sup>

<sup>1</sup> <https://www.regmed.ru/edu/education/SeminarPlan>