

# Polékové poškození ledvin

Katarína Dobrucká

Oddělení klinické farmacie, Nemocnice na Homolce, Praha

Iatrogenní navození nefrotoxicity je v 19–25 % případů příčinou akutního renálního selhání (ARS) z celkového množství renálních selhání. U kriticky nemocných pacientů s přítomností rizikových faktorů se výskyt ARS v souvislosti s léky uvádí 20–30 %, z nich u 6 % s nutností dialyzační léčby. Výskyt polékového ARS u pacientů ve vyšším věku dosahuje až 60 %. Iatrogenní navození ARS je spojeno s delší dobou hospitalizace, nárůstem nákladů na léčbu či vyšší mortalitou. Článek uvádí přehled mechanismů iatrogenního navození nefrotoxicity s doporučením preventivní strategie při podávání léků s nefrotoxickým potenciálem, možnosti prevence či včasné diagnostiky poškození ledvin pomocí stanovení specifických biomarkerů, využití počítačových aplikací se zaměřením na zvýšení bezpečnosti při preskripci léčiv a také výhody týmové spolupráce odborníků (lékař, klinický farmaceut, sestra).

**Klíčová slova:** léčiva, nefrotoxicita.

## Drug-induced kidney injury

Iatrogenic nephrotoxicity is the cause of acute kidney injury (AKI) in 19 to 25 percent of cases of the overall rate of renal failure. In critically-ill patients with the presence of risk factors, the rate of medication-related AKI is reported to be 20–30%, of which 6% require dialysis treatment. The occurrence of drug-induced AKI in elderly patients is as much as 60%. Iatrogenic AKI is associated with a longer hospital stay, increased treatment costs, and higher mortality rate. The article presents an overview of the mechanisms of iatrogenic nephrotoxicity with recommendations on preventive strategies when administering drugs with nephrotoxic potential; the options of prevention or early diagnosis of kidney injury by identifying specific biomarkers; the use of computer applications with a focus on improving safety in drug prescription; as well as the advantages of team collaboration of specialists (physician, clinical pharmacist, nurse).

**Key words:** drugs, nephrotoxicity.

Prakt. lékař. 2014; 10(4): 137–141

## Úvod

Iatrogenní navození nefrotoxicity je v 19–25 % případů příčinou akutního renálního selhání (ARS) z celkového množství renálních selhání (1). U kriticky nemocných pacientů s přítomností rizikových faktorů (volumová deplece, srdeční selhání, hypoperfuze, ischemie, cirhóza, nefrotický syndrom, seps, renální či jaterní selhání atd.) se výskyt ARS v souvislosti s léky uvádí 20–30 %, z nich u 6 % s nutností dialyzační léčby. Výskyt polékového ARS u pacientů ve vyšším věku dosahuje až 60 %. (2)

Zvýšená vnímavost ledvin vůči polékovému poškození má několik příčin. Charakteristickým rysem demografického vývoje České republiky i zemí Evropské unie je stárnutí populace, s přítomností rizikových faktorů, jako jsou diabetes, kardiovaskulární onemocnění, onemocnění jater či ledvin (tj. alterace funkce eliminačních orgánů léčiv), polypragmatie. Ledviny patří mezi nejvíce prokrvené orgány, průtok krve ledvinami dosahuje až 25 % celkového srdečního výdeje, což zvyšuje dostupnost léčiv až padesátkrát v porovnání s jinými tkáněmi. Jakékoliv výraznější změny průtoku krve ledvinami a tedy zásobení kyslíkem mohou mít vážné následky pro udržení aktivity transportních mechanismů (3). Ledviny mají v poměru k hmotnosti značný

endoteliální povrch a vysokou metabolickou aktivitu. Navíc jsou jediným orgánem, kde dochází k uvolnění léčiv z vazby na bílkovinu a následně možnosti jejich akumulace v epitelu či lumenu tubulů. Léčiva mohou také negativně ovlivnit tubulární transport bloádou tubulárních enzymů uplatňujících se na transportních systémech s následkem vyšší koncentrace solutů v tubulární tekutině. V distální části nefronu, kde dochází ke koncentraci moči, je vyšší riziko tvorby krystalů léčiv v závislosti na jejich koncentraci a hodnotě pH moči (4).

Iatrogenní navození ARS je spojeno s delší dobou hospitalizace, nárůstem nákladů na léčbu či vyšší mortalitou (5). Při podávání léčiv s nefrotoxickým potenciálem je tedy nutné dodržovat preventivní opatření, mj. korekce volumu, monitoring renálních funkcí, lékových hladin, úpravu dávek a vyhnout se podávání kombinace nefrotoxických léčiv.

## Mechanismy nefrotoxického působení léčiv

Léčiva mohou vést k rozvoji nefrotoxicity buď přímo poškozením cév, glomerulů, tubulárního epitelu, intersticia, obstrukcí tubulů krystaly, anebo nepřímo ovlivněním intraglomerulární hemodynamiky a průtoku

krve ledvinami. Renální poškození může být předvídatelné, na dávce závislé (např. tubulární nekróza), anebo se může jednat o idiosynkratickou zánětlivou reakci nezávislou na dávce (např. intersticiální nefritida) (1). Z klinického hlediska lze mechanismy polékového poškození ledvin rozdělit na akutní renální selhání, chronické renální selhání, glomerulonefritidu a tubulopatie (tabulka 1) (6).

## 1. akutní renální selhání

### Pre-renální azotemie

#### Ovlivnění intraglomerulární hemodynamiky

Intraglomerulární tlak (IT) a glomerulární filtrace (GFR) jsou regulovány vazomotorickým tonusem aferentní (preglomerulární) a eferentní (postglomerulární) arterioly. Při poklesu renálního průtoku krve je IT udržován vazodilatací aferentní (prostaglandiny, NO) a vazokonstrikcí eferentní (angiotenzin II) arterioly. Léčiva, která zasahují do fyziologického autoregulačního mechanismu ovlivněním tvorby či účinku zúčastněných látek, mohou vést k negativnímu vlivu na intraglomerulární hemodynamiku, k poklesu GFR s možným rizikem rozvoje hypoperfuze, selhání ledvin, ischemie či nekrózy tkáně. Vyšší riziko je u pacientů s již alterovanou renální perfúzí, tj. následkem volumové deple-

**Tabulka 1.** Mechanizmy polékového poškození ledvin

| Mechanismus poškození ledvin                                                                                                                                                                           | Riziková léčiva                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Akutní renální selhání                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                              |
| Pre-renální azotemie                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                              |
| ovlivnění intraglomerulární hemodynamiky                                                                                                                                                               | NSAID, COX-2 inhibitory, kalcineurinoví inhibitory (cyklosporin, takrolimus), ACEi, ARBs, radiokontrastní látky, amfotericin B, vazopresory                                                                  |
| Intrarenální poškození                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                              |
| trombotická mikroangiopatie                                                                                                                                                                            | kalcineurinoví inhibitory (cyklosporin, takrolimus), antiagregační léčiva (tiklopidin, klopido-grel), chemoterapeutika (mitomycin C, gemcitabin, cisplatina), estrogení složka perorálních kontraceptiv      |
| akutní tubulární nekróza                                                                                                                                                                               | aminoglykozidy, amfotericin B, radiokontrastní látky, antivirotika (cidofovir, adefovir, tenofovir), cisplatina, foskarnet, zolendronát                                                                      |
| akutní intersticiální nefritida                                                                                                                                                                        | NSAID a COX-2 inhibitory, antibiotika (peniciliny, cefalosporiny, sulfonamidy, chinolony), diuretika, gastroprotektiva (H <sub>2</sub> blokátory, inhibitory protonové pumpy), alopurinol, 5-aminosalicyláty |
| osmotická nefróza                                                                                                                                                                                      | sacharóza, manitol, dextran, hyperosmolární radiokontrastní látky, IVIG, HES                                                                                                                                 |
| krystalová nefropatie a urolitiáza                                                                                                                                                                     | aciklovir, methotrexát, antibiotika (sulfonamidy, chinolony, nitrofurantoin), inhibitory proteáz (indinavir, tenofovir), diuretika (acetazolamid)                                                            |
| Post-renální azotemie                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                              |
| retroperitoneální fibróza                                                                                                                                                                              | metysergid, ergotaminy, beta-blokátory                                                                                                                                                                       |
| retence moči                                                                                                                                                                                           | anticholinergika, antihistaminika, anestetika                                                                                                                                                                |
| 2. Chronické renální selhání                                                                                                                                                                           | lithium, kalcineurinoví inhibitory (cyklosporin, takrolimus), fenacetin                                                                                                                                      |
| 3. Glomerulonefritidy                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                              |
| minimální změny glomerulu (MCD)                                                                                                                                                                        | NSAID, COX-2 inhibitory, lithium, interferon-alfa                                                                                                                                                            |
| membranózní glomerulonefritida (MGN)                                                                                                                                                                   | penicilamin, zlato, NSAID, kaptopril, lithium                                                                                                                                                                |
| fokální a segmentální glomeruloskleróza (FSGS)                                                                                                                                                         | lithium, pamidronát, interferony alfa i beta, sirolimus                                                                                                                                                      |
| 4. Tubulopatie                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                              |
| rabdomyolýza                                                                                                                                                                                           | statiny (zejména v kombinaci s abúzem alkoholu)                                                                                                                                                              |
| hyperurikemie (tumor lysis syndrom)                                                                                                                                                                    | chemoterapeutika                                                                                                                                                                                             |
| Fanconi syndrom                                                                                                                                                                                        | tenofovir                                                                                                                                                                                                    |
| proximální tubulární acidóza                                                                                                                                                                           | acetazolamid, dorzolamid, 6-merkaptopurin, aminoglykozidy, cisplatina                                                                                                                                        |
| distální tubulární acidóza                                                                                                                                                                             | cyklosporin, amfotericin B, lithium, vysoké dávky vit. D                                                                                                                                                     |
| nefrogení diabetes insipidus                                                                                                                                                                           | lithium, tenofovir                                                                                                                                                                                           |
| poruchy elektrolytové a acidobazické rovnováhy                                                                                                                                                         | viz tabulka 2                                                                                                                                                                                                |
| IVIG – intravenózní imunoglobuliny, HES – hydroxyetylskrub, NSAID – nesteroidní antiflogistika, ACEi – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, ARBs – blokátory receptorů AT1 pro angiotenzin II |                                                                                                                                                                                                              |

ce (zvracení, průjem, léčba diuretiky), srdečního selhání, cirhózy, nefrotického syndromu, onemocnění ledvin či vyššího věku. Recentní klinické studie uvádí, že u 25 % hospitalizovaných pacientů s diagnózou srdečního selhání se rozvine renální dysfunkce (7, 8). Laboratorně se pokles GFR a průtoky krve ledvinami projeví negativním močovým sedimentem, močovou koncentrací sodíku ( $\text{Na}^+$ )  $\leq 10\text{--}20\text{ mEq/l}$ , frakční exkrece  $\text{Na}^+$  ( $\text{FENa}^+$ )  $\leq 1\%$  a osmolalitou ( $\text{UOsm}$ )  $\geq 500\text{ mOsm/kgH}_2\text{O}$  (9). Mezi léčiva s vazokonstrikčním účinkem na aferentní arterioly patří nesteroidní antiflogistika (NSAID), selektivní inhibitory COX-2, kalcineurinoví inhibitory (cyklosporin, takrolimus), amfotericin B, radiokontrastní látky, vazopresory. Vazokonstrikce působením kalcineurinových inhibitorů je způsobena pravděpodobně několika mechanismy – zvýšením sympatomimetické aktivity, zvýšením angiotenzinu II, adenosinu, endotelinu 1,

tromboxanu A<sub>2</sub>, snížením oxidu dusnatého, prostacyklinu a růstového faktoru  $\beta$ -1 (10). Vazodilataci eferentní arterioly způsobují léčiva ze skupiny inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi) a blokátory receptorů AT1 pro angiotenzin II (ARBs).

#### Intrarenální poškození

Léčiva mohou mít přímý toxický efekt na buňky renálního cévního systému, tubulů, glomerulu, anebo mohou exacerbovat zánětlivou reakci intersticia.

#### Trombotická mikroangiopatie

Trombotická mikroangiopatie v ledvinách se manifestuje jako přítomnost mikrotrombů z hyperagregace trombocytů v aferentní arteriole a glomerulu. Histologicky lze pozorovat tvorbu fibrinových depozit na stěně glomerulárních kapilár, zúžení cév a poškození

endotelových buněk. Příčinou vzniku mikrotrombů je nadbytek ultravelkých multimerů von Willebrandova faktoru (vWF), způsobený nedostatkem enzymu ze skupiny metaloproteáz (tzv. ADAMTS13), jehož funkcí je jejich štěpení. Rozlišujeme dvě příčiny deficitu ADAMTS13 – tvorba autoprotolátů proti tomuto enzymu a jeho absolutní nedostatek při mutaci genu pro tento enzym. Klinicky se trombotická mikroangiopatie manifestuje jako pětice symptomů – febrilie, hemolytická anémie, trombocytopenie, renální dysfunkce a postižení CNS. V takovém případě se jedná o projev trombotické trombocytopenické purpury (TTP), i když ne vždy je přítomno všech pět symptomů. Pokud se manifestuje přednostně anémie a trombocytopenie bez projevů poškození CNS, jedná se o tzv. hemolytický uremický syndrom (HUS), orgánově lokalizovanou formu TTP (11). Mezi léčiva

způsobující TTP-HUS tvorbou protilátek proti metaloproteáze pro štěpení multimerů vWF patří kalcineurinové inhibitory (cyklosporin, takrolimus), antiagregační léčiva (tiklopidin, klopido-grel), chemoterapeutika (mitomycin C, gemcitabin, cisplatina), estrogení perorální kontraceptiva. Účinnou terapií je použití plazmaferézy (12, 13).

#### Akutní tubulární nekróza (ATN)

Buňky renálních tubulů, především proximálního tubulu, jsou náchylné k toxickému působení léčiv. Je to z toho důvodu, že v tubulárních buňkách dochází ke koncentraci a reabsorpci glomerulárního filtrátu, a tudíž jsou vystaveny vysokým koncentracím procházejících léčiv (14). Poškození tubulů může být způsobeno několika mechanismy – narušením funkce mitochondrií, poškozením buněčných či lyzozomálních membrán, změnami iontových gradientů anebo stimulací tvorby volných kyslíkových radikálů (15). Histologicky lze pozorovat edém intersticia a tubulární degenerativní změny. Do klinického obrazu patří akutní renální insuficience, oligurie,  $\text{FENa}^+ \geq 2\%$ ,  $\text{UOsm} \leq 350$ , močový sediment s přítomností granulárních a tubuloepiteliálních buněk (9). Iatrogenní vznik ATN je závislý na dávce léčiva a manifestuje se přednostně u pacientů s vyšším rizikem renálního poškození (vyšší věk, renální onemocnění, současná terapie dalšími nefrotoxickými léčivy) (1). Mezi riziková léčiva z hlediska manifestace ATN patří aminoglykozidy, amfotericin B, radiokontrastní látky, antivirotika (cidofovir, adefovir, tenofovir), cisplatina, foskarnet, zolendronát. K úpravě renálních funkcí dochází po vysazení léčiva a nasazení podpůrné terapie (volumová expanze, hemodialýza).

#### Aminoglykozidy (AMG)

Nefrotoxicita v souvislosti s AMG se uvádí s incidencí cca 15 %, přednostně u rizikových pacientů. AMG nemají vazbu na plazmatické bílkoviny, nepodléhají metabolizaci a jsou extrahovány primárně glomerulární filtrací. Cílem toxického působení AMG jsou S1/S2 segmenty proximálního tubulu a sběrného kanálku. AMG jsou chemicky organické báze s kationovou skupinou, které se vážou na fosfolipidy membrány proximálního tubulu, jsou velmi lehce filtrovány a pinocytózou translokovány do lyzozomů, kde interferují se syntézou proteinů. Dále snižují funkci mitochondrií a sodno-draselné pumpy. Mají schopnost se zde akumulovat s prodlouženým poločasem až 100 h, v porovnání s jejich plazmatickým poločasem

3 h. S vyšším počtem kationových amino skupin narůstá stupeň nefrotoxicity AMG, a to následně: streptomycin < amikacin < tobramycin < gentamycin < neomycin. Působení ve sběrném kanálku vede k hypomagnezémii a rezistenci na působení antidiuretického hormonu (ADH). V klinickém obraze se manifestuje zvýšení sérového kreatininu (SCr) a močoviny, dále hypomagnezémie, hypokalemie a hypokalcémie. Riziko nefrotoxicity závisí na druhu AMG, kumulativní dávce, délce a frekvenci podávání. Riziko stoupá při současně léčbě dalšími nefrotoxickými léčivy (pozn. zejména vysoké riziko je v kombinaci s furosemidem, což je v praxi velmi častá kombinace na odděleních intenzivní péče), s vyšším věkem, přítomností hypoperfuze, hypomagnezémie, hypokalemie, metabolické acidózy, sepse, onemocnění ledvin, jater či diabetu. Ke snížení rizika nefrotoxicity je při léčbě AMG vhodná dostatečná hydratace, monitoring hladin léčiva a v případě eradikace gramnegativních G(-) patogenů dávkování tzv. „once-daily“. Tento dávkovací režim je umožněn schopností AMG vykazovat postantibiotický efekt na G(-) patogeny a navíc zkracuje časový interval toxické koncentrace léčiva nad údobí „trough“ hladinou. Průnik AMG membránou proximálního tubulu je saturabilní proces, z toho důvodu podání jednodenní vyšší dávky je bezpečnější než podání nižších dávek několikrát denně. Navzdory těmto opatřením se nefrotoxicita často manifestuje do týdne od začátku terapie, v některých případech i ex-post po ukončení terapie (1, 2, 9).

#### Amfotericin B

Riziko nefrotoxicity se při podávání konvenční lékové formy (c-AMB) uvádí 50–80 % a je spojeno s kumulativní dávkou léčiva. Lékové formy vázané na lipidové nosiče vykazují nižší riziko nefrotoxicity – u koloidní disperze (AmBCD) se udává 14–21 %, u komplexu s fosfolipidy (AmBLC) 10–24 %. V současné době je na trhu pouze léková forma, kde je amfotericin B vázán na fosfolipidy (AmBLC). Barrett a kol. provedli metaanalýzu osmi klinických studií se závěrem, že použití lipidových forem oproti konvenční lékové formě vede k významnému snížení rizika mortality o 28 % a rizika vzestupu kreatininu na dvojnásobné hodnoty o 58 % (16). Zvýšení lipofility u těchto přípravků oproti konvenční lékové formě vede nejen ke snížení rizika nefrotoxicity, ale i ke zvýšené permeabilitě léčiva na místo působení ve tkáních, a tedy ke zvýšení účinku (17). Mezi mechanismy vzniku nefrotoxicity patří vazokonstrikce aferentní arte-

rioly s rizikem hypoperfuze a vazba na tubulární epiteliální buňky ve sběrném kanálku s rizikem alterace buněčné permeability a ztráty sodíku, draslíku a hořčíku (18). V klinickém obraze dominuje zvýšená hladina SCr, močoviny, oligurie, hyponatremie, hypokalemie a hypomagnezémie. Riziko je vyšší u pacientů s renální insuficiencí, deplecí volumu, hypokalemií, podáváním dalších nefrotoxických léčiv a při podávání vysoké jednotlivé anebo kumulativní dávky amfotericinu B. Strategie snížení nefrotoxicity spočívá v podání fyziologického roztoku před podáním léčiva, dostatečné hydrataci či prodloužení času infuze léčiva (19, 20).

#### Radiokontrastní látky

Incidence nefrotoxicity se uvádí do 30 %. Etiologie je multifaktoriální. Nefrotoxicita může být způsobena vazokonstrikcí na základě uvolnění adenosinu a endotelinu. Jodované kontrastní látky jsou ve vodě rozpustné, koncentrují se v renálních tubulech a sběrném kanálku, kde způsobují poškození buněk. Hyperosmolární kontrasty mohou alterovat renální perfuzi za vzniku osmotické diurézy (21, 22). Vyšší riziko je u pacientů s renálním poškozením, deplecí volumu, hypertenzí, diabetem, ve vyšším věku a současně medikaci nefrotoxickými léčivy. Mezi preventivní strategie patří výběr přípravku s nízkou osmolalitou, dostatečná hydratace použitím krystaloidních roztoků – fyziologický roztok, roztok bikarbonátu sodného (dávkován 3 ml/kg/hod v průběhu 1 hod, poté 1 ml/kg/hod v průběhu 6 hod) (23). V současnosti se do kombinace s krystaloidními roztoky používá také preventivní podání vysokých dávek N-acetylcysteinu (dávkování 1 200 mg i.v. bolus před výkonem, poté 1 200 mg p.o. dvakrát denně v průběhu 48 hod) (24). Předpoklad nefroprotektce N-acetylcysteinu se zakládá na vazodilatačním efektu, ovlivněním hemodynamiky a nepřímým protektivním účinku cestou podpory syntézy antioxidantů působícího glutationu (25).

#### Další léčiva

Foskarnet způsobuje zvýšením intracelulární koncentrace v distálním tubulu vznik tubulární acidózy a nefrogenní diabetes insipidus (26). Cisplatina se primárně koncentruje v S3 segmentu proximálního tubulu, dále v distálním tubulu a sběrném kanálku a může být příčinou vzniku enzymurie, kaliurie a hypomagnezémie, oxidativního stresu a uvolnění heat-shock proteinů (27). Zolendronát způsobuje snížení aktivity  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPázy, ztrátu kartáčového lemu buněk tu-

bulů a jejich apoptózu (28). Antivirotika *cidofovir* a *tenofovir* jsou spojeny se vznikem na dávce závislé tubulární nekrózy s incidencí do 24 %. Jejich toxické působení se manifestuje jako tzv. Fanconiho syndrom (proteinurie, glykosurie, ztráta bikarbonátu, fosfátů a aminoacidurie). Poškození přednostně proximálního tubulu je dáno jejich vychytáváním bazolaterální membránou pomocí transportéru pro organické anionty (OATP) (29).

### Akutní intersticiální nefritida (AIN)

Iatrogenní AIN je příčinou 3–15 % polékově indukovaného ARS. AIN se manifestuje jako idiosynkratická hypersenzitivní zánětlivá reakce tubulů a intersticia, nezávislá na dávce léčiva (1). Hypersenzitivní reakce je léčivem indukovaná buněčná imunitní reakce s účastí T-lymfocytů, které jsou přítomny v intersticiálním infiltrátu. V klinickém obrazu se mohou manifestovat febrilie, rash, eozinofilie, artralgie, avšak nemusí být přítomny vždy. Renální manifestace zahrnuje sterilní pyurii, eozinofilurii, zánětlivý infiltrát s přítomností T-lymfocytů a granulomy v nálezu renální biopsie (30). Akutní poškození ledvin se objevuje v průměru dva týdny po expozici léčivu, po vysazení léčiva dochází k reparaci renálních funkcí v průběhu několika týdnů až měsíců. Jen vzácně se vyvíjí ARS s nutností hemodialýzy. V léčbě biopsií potvrzené AIN je výhodné podání prednisonu v dávce 1 mg/kg/den po dobu 4 týdnů. AIN by měla být u kriticky nemocných pacientů zvažována jako poléková příčina vždy, pokud není pro její etiologii jiné vysvětlení. Mezi léčiva, která mohou způsobit AIN, patří NSAID a COX-2 inhibitory, antibiotika (peniciliny, cefalosporiny, sulfonamidy, chinolony), diuretika, 5-aminosalicyláty, gastroprotektiva (H<sub>2</sub> blokátory, inhibitory protonové pumpy), alopurinol.

### 5-aminosalicyláty (5-ASA)

5-ASA (*mesalazin*, *sulfasalazin*) jsou strukturou podobné kyselině acetylsalicylové a fenacetinu, což jsou léčiva spojená s nežádoucí reakcí „analgetická nefropatie“ s klinickým projevem intersticiální nefritidy a papilární nekrózy. Salicyláty jsou v ledvinách filtrovány a aktivně sekretovány v proximálním tubulu pomocí OATP. Mají schopnost rušit oxidativní fosforylaci v mitochondriích a inhibují syntézu intrarenálních prostaglandinů s rizikem vazokonstrikce, snížení průtoku krve renálními cévami a lokální tkáňové hypoxie. Vysoká koncentrace salicylátů v ledvinách inhibuje tvorbu glutathionu a zvyšuje tak citlivost ledvin k oxidačnímu stresu a poškození.

Poškození ledvin v souvislosti s léčbou 5-ASA se nejčastěji manifestuje do 1 roku léčby, avšak jsou publikovány případy výskytu AIN i několik let od začátku léčby (31).

### Osmotická nefróza

V souvislosti s hyperosmolárními léčivy typu sacharóza, manitol, dextran, hyperosmolární radiokontrastní látky, intravenózní imunoglobuliny (IVIG), hydroxyetylškrob (HES), je pozorováno poškození proximálního tubulu a alterace funkce ledvin. Tato léčiva jsou vychytávána buňkami proximálního tubulu, ale jelikož se nemetabolizují, dochází ve směru gradientu k intracelulární akumulaci vody. Vzniká edém, vakuolizace cytoplazmy buněk proximálního tubulu a zúžení lumen tubulů. Vyšší riziko je u pacientů s renálním poškozením, ve vyšším věku a současnou terapií nefrotoxickými léčivy. Použití léčiv s nižší osmolalitou či prodloužení času infuze může vést ke snížení rizika nefrotoxicity (15, 32).

### Krystalová nefropatie a urolitiáza

Krystalovou nefropatii vyvolávají léčiva precipitací krystalů z důvodu jejich relativní nerozpustnosti v moči, nejčastěji v distálním tubulu. Rizikové faktory jsou renální poškození, nedostatečná hydratace, hodnota pH moči, bolusové intravenózní podání vysoké dávky léčiva, metabolické poruchy (acidóza, alkalóza) (11). Krystaly léčiva mohou způsobit obstrukci v tubulech a buněčnou reakci tubulointersticia (15). V prevenci je důležité dbát na dostatečnou hydrataci, příp. korekci pH moči při podávání některých léčiv (např. alkalizace při podávání sulfonamidů či methotrexátu). Iatrogenní urolitiáza se objevuje s incidencí do 2 % a je způsobena tvorbou konkrementů samotného léčiva nebo jeho metabolitů anebo léčivo přispívá k tvorbě konkrementů narušením metabolismu vápníku, šťavelanů či purinů. Mezi riziková léčiva tvorby krystalů či konkrementů patří antibiotika (sulfonamidy, chinolony, nitrofurantoin), inhibitory proteáz (indinavir, tenofovir), methotrexát, aciklovir, diuretika (acetazolamid). Riziko představuje také protinádorová léčba, následkem které může dojít k tzv. tumor lysis syndromu se zvýšením hladiny kyseliny močové a kalciumfosfátu s rizikem precipitace až akutního renálního selhání (33).

### Post-renální azotemie

Některá léčiva mohou způsobit poruchy vyprazdňování moči vznikem retroperitoneální

fibrózy (RPF) či poruchou funkce močového měchýře. RPF (také Ormondovo onemocnění) znamená přítomnost silné fibrotické tkáně pokrývající abdominální aortu a další retroperitoneální struktury. Obvykle se fibróza rozšiřuje z oblasti renálních arterií do oblasti pánve, což může vést k „uvěznění“ ureterů a způsobit obstrukci a hydronefrózu (34). Mezi riziková léčiva patří metysergid, ergotaminy, beta-blokátory. Funkci močového měchýře s rizikem retence moči ovlivňují léčiva ze skupiny anticholinergik, antihistaminik, anestetik (14).

### Metysergid a ergotaminy

Metysergid, užívaný při migrénách a chronických bolestech hlavy, vyvolává RPF u 1 % pacientů (v r. 2013 stažen z trhu z tohoto důvodu). RPF mohou zapříčinit i jiné námelové deriváty, např. ergotamin a pergolid, léčivo užívané v léčbě Parkinsonovy choroby. Mechanismus způsobující fibrogenicitu námelu zůstává nejasný. Hlavní teorie udávající excesivní serotonergní aktivitu, vazokonstrikci nebo autoimunitní reakci, při níž působí námelové preparáty jako haptenu (34).

## 2. chronické renální selhání

Iatrogenní chronické renální selhání (CHRS) je obvykle následkem poškození tubulointersticia, nejčastěji dlouhodobým podáváním litia a kalcineurinových inhibitorů. U těchto léčiv může být mechanismus chronického poškození ledvin odlišný od akutního a často bývá ireverzibilní (11). Chronická tubulointersticiální nefritida se manifestuje jako intersticiální fibróza, tubulární atrofie a zánět. V klinickém nálezu je progresivní elevace SCr, tubulární acidóza, hypokalemie, proteinurie. Pro úplnost je zde uvedena i problematika analgetické nefropatie, i když její manifestace byla jednoznačně potvrzena pouze u léčiva fenacetinu.

### Lithium

U více jak 40 % pacientů se při dlouhodobé léčbě litiem (uvádí se doba 10–20 let) manifestuje nefrogenní diabetes insipidus. Dochází ke kumulaci litia v buňkách sběrného kanálku, kde inhibuje enzym glykogen syntéza kinázu 3β (GSK-3β) s následkem down regulace kanálků aquaporin 2 a aquaporin 3, odpovědných za transport vody a sodíku. Buňky se tak stávají rezistentní k působení aldosteronu a vazopresinu s následkem polyurie. Chronické podávání může způsobit také tubulointersticiální nefropatii, kortikální a medulární tubulární mikrocysty a glomerulosklerózu (35).

### Kalcineurinové inhibitory (CNI)

Chronická toxicita cyklosporinu a takrolimu se manifestuje zhruba po prvním roce léčby s příznaky podobnými chronické rejekci grafu – hypertenze, proteinurie, hematurie, pokles GFR. Na renální biopsii je nález obliterativní arteriolopatie, tubulární atrofie a pro CNI typické pruhované intersticiální fibrózy. V patogenezi se předpokládá zvýšené uvolňování endotelinu-1, transformačního růstového faktoru  $\beta$  a snížení oxidu dusnatého (36). Preventivní strategie vzniku chronické toxicity zahrnuje pravidelný monitoring a udržení terapeutických hladin léčiva, monitoring tlaku krve (TK) a SCr, použití mikronizované formy cyklosporinu, podávání kalciových blokátorů ke snížení CNI navozené hypertenze. Kalciové blokátory působí zároveň jako inhibitory metabolické cesty CNI (CYP3A4), a tak je možné podávat nižší dávky CNI k dosažení cílových terapeutických hladin.

### Analgetická nefropatie

National Kidney Foundation definuje analgetickou nefropatii jako onemocnění vznikající v důsledku dlouhodobého užívání kombinovaných přípravků s obsahem minimálně dvou analgetik a s přídatkem kodeinu nebo kofeinu. Manifestuje se jako papilární nekróza a chronická intersticiální nefritida, které mohou vést k progresivnímu selhání ledvin (37). Poprvé byly tyto změny popsány u pacientů s normální funkcí ledvin (na základě měření SCr) při dlouhodobém užívání fenacetinu a kys. acetylsalicylové v dávce minimálně 5 tablet denně po dobu nejméně 5 let (38). Mihatsch a spol. provedli morfologickou analýzu 1 220 pitev ledvin pocházejících od 616 pacientů v období 2000–2003 se závěrem, že incidence analgetické nefropatie rapidně poklesla po stažení fenacetinu z trhu (39). Acetaminofen (paracetamol) je primární metabolit fenacetinu. Navzdory jasně stanoveného vztahu není v současné době dostatek důkazů k propojení souvislosti užívání acetaminofenu a výskytem analgetické nefropatie. Při podávání dalších analgetik, jako jsou NSAID, COX-2 inhibitory, může docházet k poškození ledvin na principu ovlivnění hemodynamiky (viz výše), avšak vztah k analgetické nefropatii také nebyl prokázán (40).

### 3. glomerulonefritidy

Léky navozená glomerulární dysfunkce může vést k nefrotickému syndromu s projevy proteinurie, hypoalbuminemie, hypercholesterolemie a periferními otoky. Bylo popsáno ně-

kolik forem glomerulonefropatií, které mohou být navozeny léčivý (41):

- minimální změny glomerulů (např. NSAID, COX-2 inhibitory, lithium, interferon-alfa);
- membranózní glomerulonefritida (MGN) v důsledku ukládání subepiteliálních imunitních komplexů v glomerulární bazální membráně (např. penicilamin, zlato, NSAID, kaptopril, lithium);
- fokální a segmentální glomeruloskleróza (FSGS) charakterizovaná přítomností sklerózy v některých segmentech glomerulů. Tento histologický nález se může vyskytovat u pacientů s agenezí jedné ledviny, poškozením ledvin vezikoureterálním refluxem nebo u pacientů s morbidní obezitou. FSGS může být také důsledkem virového (HIV nefropatie, parvoviry) nebo lékového poškození podocyty (např. lithium, pamidronát, interferon  $\alpha$  i  $\beta$ , sirolimus) (42).

### 4. tubulopatie



Úplný text najdete v e-verzi na [www.praktickelekarenstvi.cz](http://www.praktickelekarenstvi.cz)

### Závěr

Iatrogenní navození ARS je běžné u kriticky nemocných pacientů s incidencí až 25 %. Znalost mechanismů poškození ledvin léčivy, preventivních opatření, využití možností včasné diagnostiky poškození ledvin, zavedení bezpečnostních preskripčních PC aplikací či spolupráce lékaře s klinickým farmaceutem může vést k značnému snížení incidence a manifestace nefrotoxicity a ke zvýšení bezpečnosti podávání léčiv.

### Literatura

1. Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36(4 Suppl.): S216–S223.
2. Bentley ML, Corwin HL, Dasta J. Drug-induced acute kidney injury in the critically ill adult: Recognition and prevention strategies. *Crit Care Med* 2010; 38(6 Suppl.): S169–S174.
3. Merta M. Nefrotoxická léků – co je nového? *Medicína pro promoci* 2008; 9(1 Suppl.): 54–60.
4. De Broe ME. Drug-induced nephropathies. In: *Clinical nephrology*. Oxford: Oxford University Press; 2005: 2581–2598.
5. Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and cost in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3365–3370.
6. Decloedt E, Maertens G. Drug-induced renal injury. *CME* 2011; 29(6): 252–255.
7. Chittineni H, Miyawaki N, Gulipelli S, et al. Risk for acute renal failure in patients hospitalized for decompensated congestive heart failure. *Am J Nephrol* 2007; 27: 55–62.
8. Cruz CS, Cruz LS, Silva GR, et al. Incidence and predictors of development of acute renal failure related to treatment of acute renal failure related to treatment of congestive heart failure with ACE inhibitors. *Nephron* 2007; 105: c77–83.

9. Choudhury D, Ahmed Z. Drug-associated renal dysfunction and injury. *Nature clinical practice Nephrology* 2006; 2(2): 80–91.
10. Lamas S. Cellular mechanisms of vascular injury mediated by calcineurin inhibitors. *Kidney Int* 2005; 68: 898–907.
11. Xiaoqing G, Chike N. How to prevent, recognize, and treat drug-induced nephrotoxicity. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2002; 69(4): 289–312.
12. Pham PT, Peng A, Wilkinson AH, et al. Cyclosporine and tacrolimus associated thrombotic microangiopathy. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 844–850.
13. Tsai HM, Rice L, Sarode R, et al. Antibody inhibitors to von Willebrand factor metalloproteinase and increased binding of von Willebrand factor to platelets in ticlopidine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2000; 132: 794–790.
14. Perazella MA. Drug-induced nephropathy: an update. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4(4): 689–706.
15. Markowitz GS, Perazella MA. Drug-induced renal failure: a focus on tubulointerstitial disease. *Clin Chim Acta* 2005; 351(1–2): 31–47.
16. Barrett JP, Vardulakis KA, Conlon C, et al. A systematic review of the antifungal effectiveness and tolerability of amphotericin B formulation. *Clin Ther* 2003; 25: 1295–1320.
17. Saliba F, Dupont B. Renal impairment and Amphotericin B formulations in patients with invasive fungal infections. *Med Mycol* 2008; 46(2): 97–112.
18. Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: S37–S41.
19. Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: Randomised controlled trial. *BMJ* 2001; 322: 579–582.
20. Dupont B. Overview of the lipid formulations of amphotericin B. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: S31–S36.
21. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1419–1428.
22. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68: 14–22.
23. Brar SS, Hiremath S, Dangas G, et al. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced-acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1548–1592.
24. Stacul F, Adam A, Becker CR, et al. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; 98: 59K–77K.
25. Marenzi G, et al. N-Acetylcysteine and Contrast-Induced Nephropathy in Primary Angioplasty. *N Engl J Med* 2006; 354: 2773–2782.
26. Izzedine H, et al. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 804–817.
27. Taguchi T, et al. Cisplatin-associated nephrotoxicity and pathological events. *Contrib Nephrol* 2005; 148: 107–121.
28. Markowitz GS, et al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int* 2003; 64: 281–289.
29. Rosner MH, Okusa MD. Drug-associated acute kidney injury in the intensive care unit. *Clinical Nephrotoxins, Renal Injury from Drugs and Chemicals* (Eds.) 2008. Hardcover. 29–41.
30. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001; 60: 804–817.
31. López B, Durán G, Vicens G, Munar V, et al. Severe tubulointerstitial nephritis secondary to 5-ASA. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 32(1): 29–31.
32. Dickenmann M, Oettl T, Mihatsch MJ. Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solution. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 491–503.
33. Davidson MB, Thakkar S, Hix JK, Bhandarkar ND, Wong A, Schreiber MJ. Pathophysiology, clinical consequences and treatment of tumor lysis syndrome. *Am J Med* 2004; 116(8): 546–554.

34. Uibu T. Retroperitoneal fibrosis: a new asbestos-related disease? *Current Medical Literature: Urology* 2005; 11(1): 1–5.
35. Markowitz GS, et al. Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1439–1448.
36. Olyaei AJ, et al. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: new insight and preventive strategies. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 384–389.
37. De Broe ME, et al. Analgesic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2407–2408.
38. Vadivel N, et al. Analgesic nephropathy. *Kidney International* 2007; 72(4): 517–520.
39. Mihatsch M, Khanlari B, Brunner FP. Obituary to analgesic nephropathy – an autopsy study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3139–3145.
40. Michielsen P, Heinemann L, Mihatsch M, Schnülle P, Graf H, Koch KM. Non-phenacetin analgesics and analgesic nephropathy: clinical assessment of high users from a case-control study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(4): 1253–1259.
41. H-L Loh A, Cohen AH. Drug-induced kidney disease – pathology and current concepts, review article. *Annals Academy of Medicine* 2009; 38: 240–250.
42. Tesář V. Novinky v diagnostice a léčbě glomerulonefritidy. *Postgraduální medicína* 2013; 15(6): 600–605.
43. James CW, Steinhaus MC, Szabo S, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 415–418.
44. Han WK, Waikar SS, Johnson A, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2008; 73: 863–869.
45. De Geus HRH, Betjes MG, Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clin Kidney J* 2012; 5: 102–108. R
46. Hab WK, Bailly V, Abichandani R, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002; 62: 237–244.
47. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, et al. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 405–414.
48. Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, Perazella MA, Lentini P, Corradi V, Piccinni P, Ronco C. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med* 2010; 36: 444–451. Komentář Matějovič M.
49. Chertow GM, Lee J, Kuperman GJ, et al. Guided medication dosing for inpatients with renal insufficiency. *JAMA* 2001; 286: 2839–2844.
50. Nash IS, Rojas M, Hebert P, et al. Reducing excessive medication administration in hospitalized adults with renal dysfunction. *Am J Med Qual* 2005; 20: 64–69.
51. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacist and inpatient medical care. A systematic review. *Arch Intern Med* 2006; 166: 955–964.

Článek přijat redakcí: 3. 4. 2014

Článek přijat k publikaci: 13. 6. 2014

---

**PharmDr. Katarína Dobrucká**

*Oddělení klinické farmacie*

*Nemocnice na Homolce*

*Roentgenova 2, 150 30 Praha 5*

*katarina.dobrucka@homolka.cz*

---