



Polékové akutní poškození ledvin

Michal Prokeš, Josef Suchopár

DrugAgency, a.s., Praha

Akutní poškození ledvin (AKI) léky je relativně častou nežádoucí příhodou, v určitých případech k němu mohou přispět i léky, které z dlouhodobého hlediska mají nefroprotektivní vlastnosti. Tento článek obsahuje základní informace o patogenezi AKI, o rizikových faktorech AKI a příznacích AKI a obsahuje seznam léků, které jsou spojovány se vznikem AKI.

Klíčová slova: akutní poškození ledvin, triple-whammy, NSA, inhibitory RAAS, diuretika.

Drug-induced acute kidney injury

Drug-induced acute kidney injury (AKI) is a relatively common adverse event, and in some cases, drugs that have long-term nephroprotective properties may also contribute to it. This article provides basic information about the pathogenesis of AKI, the risk factors for AKI, and the symptoms of AKI, and contains a list of drugs that are associated with the development of AKI.

Key words: acute kidney injury, triple-whammy, NSAID, RAAS inhibitors, diuretics.

Úvod

Základní stavební a funkční jednotkou ledvin je nefron, tvořený glomerulem s cévním a močovým pólem, na který navazují tubuly v intersticiu

ledvin, které mají několik morfologicky funkčně odlišných úseků. Tubuly přecházejí do sběrných kanálků dřeně ledvin a intrarenálních vývodných močových cest, vlévajících se do ductus papillares ledvinné pánvičky. Mezi



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Michal Prokeš, prokes@drugagency.cz

DrugAgency, a.s., Klokotská 833, 148 00 Praha

Převzato z: Med. praxi 2021; 18(2): 133–139

Článek přijat redakcí: 6. 8. 2020

Článek přijat k publikaci: 2. 10. 2020



hlavní funkce ledvin patří vylučování vody, minerálů, odpadních látek a exotoxinů, k nimž náleží i léky. Metabolická inaktivace a exkrece v ledvinách probíhá prostřednictvím glomerulární filtrace a resorpce, přičemž každý z dějů má různý vliv na odlišné skupiny látek (1).

Definice akutního poškození ledvin

Akutní poškození ledvin (AKI) je definováno jako náhlé zhoršení funkce ledvin podmíněné poklesem glomerulární filtrace. Termín AKI počátkem 21. století nahradil dříve užívaný pojem „akutní selhání ledvin“ (ARF). Závažnost diagnózy AKI dokreslují výsledky studie u amerických veteránů, ve které Chawla et al. 2014 (2) prokázali, že jejich dlouhodobá mortalita byla vyšší po AKI než po proběhlém akutním infarktu myokardu. V současné době se pro stanovení diagnózy a závažnosti akutního poškození ledvin užívají zejména klasifikační schémata AKIN (klasifikace stupně AKI), respektive RIFLE. Podle trojstupňové klasifikace AKIN rozlišujeme tři stadia AKI, viz tabulka 1. Klasifikace RIFLE, která je pojmenována podle počátečních písmen různých stadií poškození ledvin (Risk, Injury, Failure, Loss, End stage), rozlišuje i další dvě stadia, viz Doporučení České nefrologické společnosti a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP, 2013 (3). Podrobnosti uvádí vynikající článek českých autorů Vachek et al. 2014 (4).

Následující údaje ukazují, že AKI je v běžné klinické praxi relativně častou příhodou. Ve dvou velkých nemocnicích se spádovou oblastí 639 000 obyvatel ve Velké Británii Wonnacott et al. 2014 (5) identifikovali AKI u 6,4 % hospitalizovaných pacientů. K rizikovým faktorům patřilo předchozí poškození ledvin, ischemická choroba srdeční, arteriální hypertenze, diabetes a nádorové onemocnění. Taber et al. 2008 (6) již předtím prokázali, že u hospitalizovaných pacientů je AKI způsobeno léky v 18–27 % případů

Tab. 1. Klasifikace RIFLE, podle Doporučení České nefrologické společnosti a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP (3)

Stadia podle RIFLE	Hladina sérového kreatininu/pokles GFR	Diuréza	Stadia AKI podle AKIN
Risk (riziko)	Zvýšení SCr o 50–99 % nebo snížení GFR o 25 % a více	Pokles pod 0,5 ml/kg po dobu minimálně 6 hodin	I. stadium
Injury (poškození ledvin)	Vzestup SCr o 100–199 % násobek výchozích hodnot nebo snížení GFR o 50 % a více	Pokles pod 0,5 ml/kg po dobu 12 hodin a více	II. stadium
Failure (selhání ledvin)	Vzestup SCr o 200 % a více nebo Vzestup SCr nad 350 μ mol/l a více při vzestupu o 50 μ mol/l za 24 hodin, nebo snížení GFR o 75 % a více	Pokles pod 0,5 ml/kg po dobu 24 hodin a více, nebo anurie trvající déle než 12 hodin	III. stadium
Loss (ztráta funkce ledvin)	Akutní selhání ledvin s afunkcí delší než 4 týdny	Anurie či oligurie	-
End-stage kidney disease (terminální selhání funkce)	Afunkce trvající déle než 3 měsíce	Anurie či oligurie	-

SCr – sérový kreatinin; GFR – glomerulární filtrace



z celkového počtu AKI. Nejčastěji se přitom na vzniku AKI podílela NSA, aminoglykosidová antibiotika, amfotericin B a inhibitory kalcineurinu (zejména cyklosporin). Ve studii nad databází patientských záznamů Bellvitge University Hospital v Barceloně (Španělsko) Pedrós et al. 2016 (7) zjistili, že AKI byla nejčastější příčinou urgentní hospitalizace pro lékové poškození pacientů nad 65 let, přičemž taková příhoda byla v průběhu 7 let v uvedené nemocnici zaznamenána 453× a podíl této diagnózy činil 22,9 % ze všech urgentních hospitalizací pro lékové poškození pacientů. Xue et al. 2006 (8) zjistili, že v letech 1992–2001 došlo k nárůstu hospitalizací pro AKI o 149 %. Z výše uvedeného vyplývá, že poškození ledvin léky se stává jedním z aktuálních témat bezpečnosti podávání léčiv.

Patofyziologické mechanismy poškození ledvin léky

Akutní poškození ledvin lze didakticky rozdělit na následující typy (podle Vachek et al.):

- Prerenální typ (60 % případů AKI), při kterém jsou původně intaktní glomeruly a tubuly ledvin poškozeny hypoperfuzí ledvin. Příčinou hypoperfuze je nejčastěji prostá dehydratace, zvláště u pacientů užívajících léky, které snižují efektivitu obranných regulačních mechanismů, které by jinak hypoperfuzi včas odvrátily (např. RAASi a/nebo NSA).
- Intrarenální typ (30–35 % případů AKI):
 - akutní tubulární nekróza, kterou působí např. léková toxicita, myoglobinurie při rhabdomyolýze a další,
 - makrovaskulární onemocnění (vaskulitida, tromboembolie),
 - poruchy mikrocirkulace (rychle progredující glomerulonefritidy, akutní glomerulonefritida, IgA nefropatie, hemolyticko-uremický syndrom),
 - akutní tubulointersticiální nefritida.

- Postrenální typ (5–10 % případů AKI), kde primární příčinou bývá obstrukce vývodných močových cest.

Vachek et al. 2014 (4) upozorňuje, že rozlišení prerenálního a intrarenálního AKI nemusí být vždy snadné, oba druhy postižení se mohou vyskytovat i společně, nebo mohou z jedné formy přecházet do druhé. Napomoci může vyšetření frakční exkrece sodíku (FENa). V případě prerenální léze je snížena glomerulární filtrace, avšak funkce tubulů je zachována. Moč je tedy koncentrována a obsahuje nižší množství sodíku. Naopak v případě akutní tubulární nekrózy bývá porušena zpětná resorpce vody a sodíku, moč je „zředěná“ a obsahuje větší množství neresorbovaného sodíku. K výpočtu lze použít následující vzorec: $FENa = (U-Na \times S-kreatinin) / S-Na \times U-kreatinin \times 100$. Hodnota nad 1 svědčí pro prerenální etiologii, pod 1 pro intrarenální původ AKI.

Prerenální typ AKI:

porucha intraglomerulárních hemodynamických parametrů

U zdravých jedinců je za minutu glomeruly vyfiltrováno zhruba 120 ml primární moči. Toto množství závisí na tlaku, pod kterým k filtraci dochází. Ani při dehydrataci a hypotenzi (například při snížení objemu tělesných tekutin vyvolaném diuretickou léčbou) však nedochází k výraznému poklesu intraglomerulárního tlaku, a to díky kompenzačním mechanismům, z nichž klíčové jsou podle Prieto-García et al. 2016 (9) následující:

- prostřednictvím zvýšené sekrece prostaglandinů v macula densa je zajištěna vazodilatace přívodné (afferentní) arteriole glomerulu,
- prostřednictvím aktivace RAAS renin je zajištěna vazokonstrikce eferentní arterioly glomerulu.

Obrázek 1 znázorňuje tyto mechanismy a zároveň ukazuje, jak jsou tyto mechanismy blokovány při podávání NSA a RAASi (ACE-inhibitorů nebo sartanů). Jednak NSA utlumí produkci prostaglandinů a sníží tak vazodilataci aferentní arterioly a jednak RAASi utlumí vazokonstrikci eferentní arterioly. Kombinace těchto dvou lékových skupin s diuretiky (která mohou přispět ke vzniku hypovolemie) se nazývá triple whammy, což lze přeložit jako trojitáacka (Vachek takovou kombinaci přilehavě označuje jako „trio infernal“).

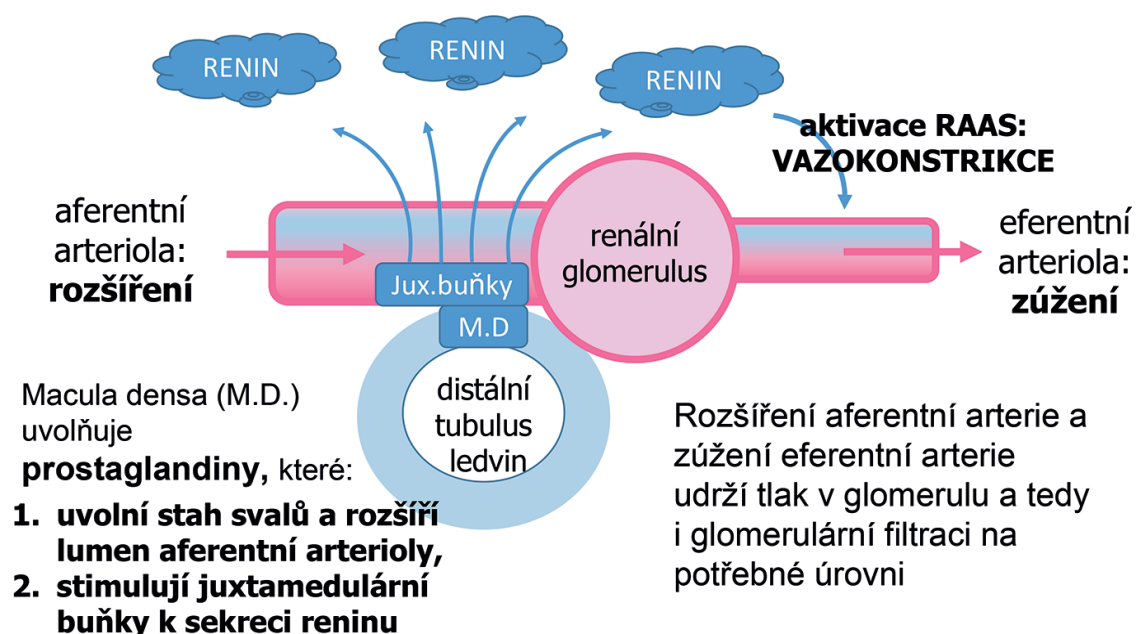
Na prerenálním poškození se kromě snížení intraglomerulárního tlaku podílí i další mechanismy, z nichž nejdůležitější je hypoxie. Ta při hypoperfuzi ledvin souvisí se vznikem funkčních zkratů mezi paralelně probíhajícími arteriálními a venózními vasa recta, která tvoří tzv. protiproudový systém. Arteriální krev je pak v určitých oblastech ledvin chudší na kyslík (4). Dalšími léky, které mohou navodit na dávce závislou vazokonstrikci aferentní arterioly glomerulu, jsou cyklosporin a takrolimus.

Interakci inhibitorů RAAS, NSA a diuretik popisuje řada studií z reálné klinické praxe, poškodit ledviny může i kombinace pouze dvou z uvedených lékových skupin, jak je zřejmé ze studie Camin et al. 2015 (10) nad databází chorobopisů v jedné okresní nemocnici ve Španělsku, viz tabulka 2, která uvádí incidenci AKI při užívání jednotlivých rizikových léků i jejich kombinací.

Z tabulky 3 je zřejmé, že většina pacientů, u kterých došlo k AKI, byla starší 80 let, u více než poloviny byla zřejmá vyvolávající příčina vedoucí k dehydrataci a téměř polovina pacientů již před příhodou trpěla chronickým renálním onemocněním a/nebo chronickým srdečním selháním.

Pravděpodobně nejvyšší sílu důkazů na téma triple whammy přináší studie autorů Dreischulte et al. 2015 (11) nad databází zdravotních záznamů

Obr. 1. Reakce organismu na snížení glomerulární filtrace



obyvatel regionu Tayside (Velká Británie) s cca 400 000 obyvateli. Tabulka 4 uvádí počty pacientů užívajících příslušné kombinace léků, potřebné k výskytu jednoho poškození pacienta za rok (NNH, tedy Number Needed to Harm). Z toho je zřejmé, že trojkombinace rizikových léků skutečně představuje vyšší riziko než dvojkombinace.

Toxické poškození renálních buněk

Postiženy mohou být všechny typy buněk tvořících glomeruly, tubuly i jiné struktury ledvin (1). Buňky renálních tubulů, a to zejména proximálních tubulů, jsou zvláště zranitelné vůči toxickému poškození, protože jsou vystaveny lokálně vysokým koncentracím toxinů včetně léků. Léky působí toxické poškození tubulárních buněk prostřednictvím poškození mitochondrií, interferencí s tubulárním transportem, zvyšováním oxidativního stresu a/nebo tvorbou volných radikálů (12, 13). Léky spojované

**Tab. 2.** Incidence vzniku AKI (10)

Užívané léky	Počet pacientů užívajících příslušné léky	Počet AKI v průběhu 15 měsíců	Incidence AKI/1 000 uživatelů/rok	95% interval spolehlivosti
Samotné RAASi	4 264	4	0,75	0,26–2,14
Samotná diuretika	1 451	6	3,31	1,39–7,85
Samotná NSA	3 286	1	0,24	0,04–1,62
RAASi + diuretika	4 306	37	6,87	4,81–9,87
RAASi + NSA	737	3	3,26	0,99–10,68
Diuretika + NSA	356	4	8,99	3,16–35,30
RAASi + diuretika + NSA	907	10	8,82	4,48–17,31
Celkem	15 307	65	3,4	2,59–4,45

s tubulární toxicitou jsou aminoglykosidy s incidencí AKI v 10–20 % případů (neomycin, méně gentamycin, tobramycin, amikacin a nejméně streptomycin), vankomycin (6–30 % případů), amfotericin B (určitý stupeň renální dysfunkce byl pozorován až v 60 % případů v případě konvenčního amfotericinu). Je třeba upozornit, že u řady pacientů léčených výše zmíněnými léky s následkem AKI byly přítomny závažné rizikové faktory, mnoho z nich bylo před příhodou v kritickém stavu hospitalizováno na JIP, např. pro sepsi. Dalšími možnými původci akutní tubulární nekrózy jsou rtg kontrastní látky, antivirotika (adefovir, cidofovir, tenofovir), cisplatina, foskarnet a zolendronát (1, 14). Rizikovými faktory renálního poškození bývá preexistující onemocnění ledvin, vysoké dávky a dlouhodobé podávání potenciálně nefrotoxických léků a jejich kombinace.

Intenzitu poškození buněk ledvin ovlivňuje též aktivita různých transportérů, z nichž influxní transportéry vnášejí toxiny a léky z krve do buňky

tubulu a efluxní transportéry z druhého konce buňky ven do lumen tubulů, odkud je toxin, lék nebo jeho metabolit vylučován močí ven z organismu. Obrázek 2 vlevo ukazuje situaci, kdy je aktivita influxních a efluxních transportérů vyvážená a toxin, respektive lék (například cisplatina) postupně proniká na jednom z pólů do buňky pomocí influxního transportéru OCT2 a na druhém pólu buňky pomocí efluxního transportéru MATE1 ven do moči. Vpravo je znázorněna situace, kdy je aktivita influxního transportéru vyšší než aktivita transportéru efluxního, což může nastat buď při indukci influxních transportérů, nebo při inhibici efluxních transportérů (nebo v řídkých případech pokud oba tyto jevy nastanou současně). Opačným způsobem je možno snížit míru toxicity příslušného léku, například cisplatiny, pokud současně s ní podáme inhibitor influxního transportéru OCT2 (např. ondansetron). Cisplatina pak proniká do buňky ledvinného tubulu pomaleji, její intracelulární koncentrace jsou nižší a nižší je i míra buněčného poškození.



Kromě přímého toxického vlivu mohou být tubulární buňky poškozeny hypoxií, například v rámci déle trvající hypovolemické AKI, ke které může dojít u pacientů se závažným krvácením, s popáleninami či s jinými ztrátami tekutin. K takovému poškození může dojít i u stavů spojených se sníženým srdečním výdejem, s anafylaxí a sepsí a mohou se na něm podílet i současně podávaná NSA, inhibitory RAAS, cyklosporin nebo takrolimus (viz výše, odkazy 1, 14).

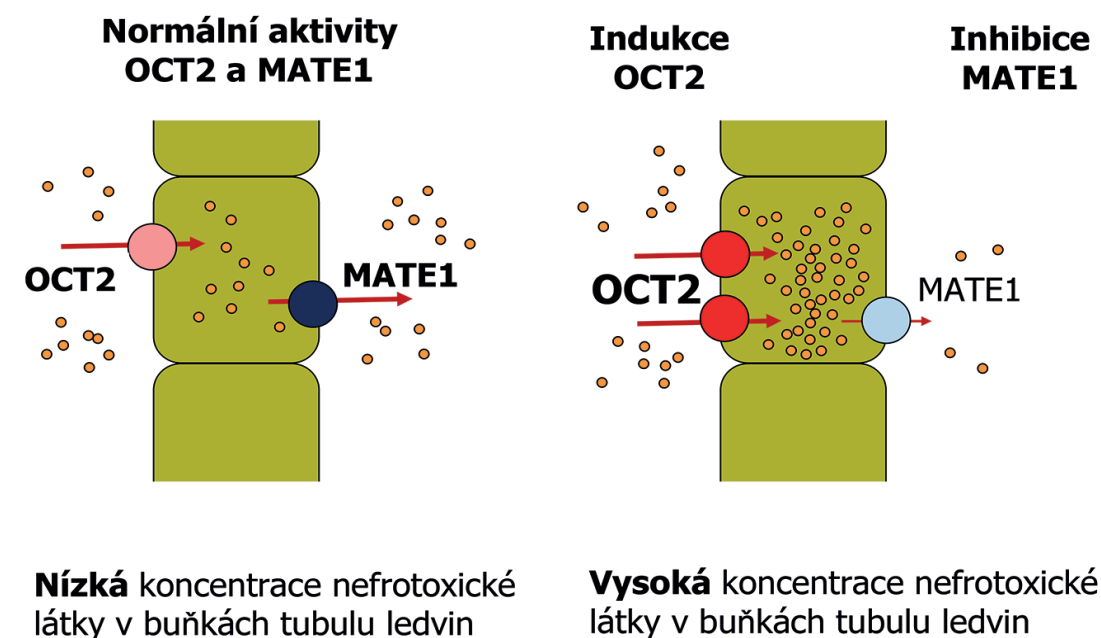
Tab. 3. Základní charakteristiky 85 pacientů s AKI spojené s podáváním diuretik, inhibitorů RAAS a NSA (10)

	Podíl pacientů
Věk	
40–49	3,5 %
50–59	4,7 %
60–69	14,1 %
70–79	17,6 %
80–89	44,7 %
90 a starší	15,3 %
Chronické renální onemocnění existující již před příhodou	45,9 %
Chronické srdeční selhání	44,7 %
Arteriální hypertenze	57,6 %
Vyvolávající příčina: horečka nebo zvracení nebo průjem	67,1 %
Hypoalbuminemie	51,5 %

Poškození renálních struktur zánětem a ostatní typy poškození

Léky mohou způsobit zánětlivé změny v glomerulech, v tubulech a v intersticiu ledvin, což vede k následné fibróze a jizvení.

Obr. 2. Ovlivnění nefrotoxicity prostřednictvím změn aktivit transportních proteinů



Tab. 4. Incidence vzniku AKI (podle (11) po adjustaci na ostatní rizikové faktory)

Kombinace léků	Frekvence AKI
Dvojkombinace NSA se samotnými RAASi	1 : 347 pacientů
Dvojkombinace NSA se samotnými diuretiky	1 : 340 pacientů
Trojkombinace NSA s RAASi i diuretiky (triple whammy)	1 : 158 pacientů



Glomerulonefritida je zánětlivé postižení způsobené imunitními mechanismy, které je často spojeno s proteinurií. Mezi léky, které ji vyvolají, patří NSA, lithium, soli zlata, interferon α , propylthiouracil a pamindronát.

Akutní (tubulo) intersticiální nefritida, která může být způsobena alergickou odpovědí, bývá idiosynkratickou reakcí, která není závislá na dávce (koncentraci) léku. Klasické příznaky hypersenzitivní reakce (horečka, vyrážka a eozinofilie) však nejsou ve všech případech takového postižení pozorovány. Mezi léky, které ji vyvolají, patří některá antimikrobiální léčiva a antivirotika, sulfonamidy (včetně sulfasalazinu a zřejmě i mesalazinu), NSA a také inhibitory protonové pumpy (PPI). Doba latence mezi expozicí léčivem a rozvojem akutní tubulointersticiální nefritidy se uvádí mezi 7–10 dny, může však být modifikována, např. vlivem opakované expozice léku (1, 15).

Krystalová nefropatie může být způsobena látkami, které jsou v moči málo rozpustné (1). Jako příklad bývají uváděny sulfonamidy, i když současně používaný sulfamethoxazol (v rámci kombinaci s trimethoprimem kotrimoxazol, např. Biseptol) je z tohoto hlediska v běžných dávkách bezpečný. Krystalovou nefropatii však mohou způsobit také indinavir, chinolony, nitrofurantoin a methotrexát, vzácně i amoxicilin (14). Mezi rizikové faktory patří dehydratace, vysoká dávka léčiva a hodnota pH moči vyšší než 6.

Osmotická nefróza může vzniknout po infuzi hypertonického roztoku manitolu, sacharózy, dextranu, intravenózně podaného imunoglobulinu či hydroxyethylškrobu (tzv. „plazma-expander“) (14). Histologicky se jedná o osmotickou vakuolární dystrofii buněk proximálního tubulu, kdy se objem buněk zvětšuje, což vede k edému a zúžení až uzávěru lumen kanálků.

Rhabdomyolýza je syndrom poškození skeletálních svalů, během kterého se do systémového oběhu uvolňuje bílkovina myoglobin (14). Myoglobin je krví transportován do ledvin, kde se projeví jeho přímé toxické působení, zároveň s tím dochází i k obstrukci tubulů. Mezi příznaky rhabdomyolýzy patří svalová slabost, bolesti svalů a únava v rámci „flu-like syndromu“ (pacient má pocit, že má chřipku), moč bývá tmavá. V krvi je pozorováno výrazné zvýšení kreatin-kinázy. Je dobře známo, že rhabdomyolýzu mohou vyvolat statiny, méně se ví, že ji též mohou vyvolat kokain, heroin, methadon, methamfetamin a také konzumace alkoholických nápojů. U 50 % případů rhabdomyolýzy dochází k AKI.

Trombotická mikroangiopatie ledvin je způsobena tvorbou mnohčetných drobných trombů v mikrocirkulaci (1, 14). Podkladem může být imunitní reakce nebo přímý toxický vliv léků na endotel cév, následkem bývá vaskulární okluze a ischemie. Takové změny mohou způsobit inhibitory kalcineurinu (cyklosporin a takrolimus), mitomycin C a paradoxně i některá antiagregancia, jako je klopidoogrel a tiklopidin.

Terapie akutního poškození ledvin

Terapie se řídí podle etiologie základního onemocnění (4), základem je vysazení nefrotoxických léčiv, korekce vodní a minerálové poruchy a u závažných případů hemodialýza. Pokud je nutné takové léky podávat (např. aminoglykosidová ATB), je třeba monitorovat jejich plazmatické koncentrace. Možnostmi léčby akutní intersticiální nefritidy vyvolané léky se zabývá Moledina et al. 2017 (16), který uvádí, že je možno očekávat prospěch z podávání glukokortikoidů, pokud je vyloučen infekční původ intersticiální nefritidy.



Léky, které mohou vyvolat poškození ledvin

Informace o potenciální nefrotoxicitě jednotlivých léků čerpáme ze studií, jako je např. níže uvedená studie autorů Douros et al. 2018, z kazuistik a z hlášení nežádoucích účinků.

Berlínská studie

Ve studii nad síťovou databází FAKOS autorů Douros et al. 2018 (17), která zahrnuje všech 51 nemocnic v Berlíně, od dubna 2010 do prosince 2011 bylo identifikováno 143 pacientů s polékovým poškozením ledvin (DIKI, tedy Drug Induced Kidney Injury), u kterých bylo možno dohledat dostatečné údaje o jejich zdravotním stavu. Důležité je, že do této studie nebyli zařazeni pacienti s prerenálním vznikem DIKI (triple whammy tedy nebyla sledována). U 51 pacientů došlo k DIKI v průběhu hospitalizace a u 92 v průběhu ambulantní péče. Tabulka 5 uvádí základní charakteristiky pacientů a výsledky zdravotní péče. Soustředíme se na četnější skupinu pacientů, u kterých došlo k DIKI v rámci ambulantní péče. Průměrný věk pacientů činil 65,6 let (všichni tedy evidentně nebyli senioři), u poloviny z nich bylo přítomno preexistující ledvinné postižení a u většiny z nich bylo přítomno alespoň jedno kardiovaskulární riziko. Zajímavé je, že u většiny pacientů nebyla pozorována oligurie ani anurie. Přitom závažnost postižení byla vysoká, polovina pacientů musela být hemodialyzována. Zhruba u třetiny pacientů se nepodařilo plně obnovit funkci ledvin, celkem 5 % pacientů zemřelo.

Tabulka 6 obsahuje výčet léků, které byly pravděpodobnou příčinou DIKI a kde k DIKI došlo u více než jednoho pacienta. Nejčastěji byly se vznikem DIKI spojovány inhibitory renin-angiotenzinového systému samotné nebo v kombinaci s hydrochlorothiazidem (HCHT). Z NSA způsobil

DIKI v 11 případech ibuprofen a v 10 případech diklofenak. Z antibiotik byl nejčastější příčinou vankomycin (n = 7), gentamicin (n = 5), ciprofloxacin (n = 2), cefuroxim (n = 2) a kotrimoxazol (n = 2). Řada případů současně užívala více léků, které DIKI mohly způsobit. Graf 1 znázorňuje výsledky biopsie, které byly k dispozici u 21 pacientů s DIKI.

Nejčastěji se jednalo intersticiální nefritida, předpokládaným vyvolávajícím faktorem byla především antivirotika (n = 7), ATB (n = 6), PPI (n = 4), ARB (n = 2), NSA (n = 2) a diuretika (n = 2). U pacientů s tubulární nekrozou byla předpokládaným vyvolávajícím faktorem nejčastěji ATB (n = 5) a diuretika (n = 2).

Na základě výše uvedené studie Douros et al. 2018 a dalších studií, přehledových článků i SPC jednotlivých přípravků sestavili autoři tohoto článku souhrnný seznam léků, které jsou nejčastěji spojovány s poškozením ledvin prerenálního, intrarenálního i postrenálního typu, viz tabulka 7. Je možno očekávat, že při současném podávání dvou nebo více takových léků se jejich nežádoucích účinky sčítají nebo potencují, proto je třeba kombinace takových léků (pokud nejsou kontraindikované) podávat s obezřetností.

Poznámky k vybraným lékovým skupinám působícím poškození ledvin

Níže uvedené poznámky se týkají především léků široce užívaným v běžné klinické praxi. Je třeba zdůraznit, že nebezpečnost jednotlivých potenciálně nefrotoxických léků je velmi rozdílná. U některých léků zařazených do tabulky 7 lze jen stěží mluvit o nefrotoxicitě, když byl prokázán jejich dlouhodobý přínos ve smyslu renoprotekce (RAASi, glifloziny). Tyto léky jen v určitých, časově omezených situacích spolupůsobí při vzniku AKI.

**Tab. 5.** Charakteristika pacientů s polékovým poškozením ledvin ve studii FAKOS (17)

	Polékové poškození vzniklé za hospitalizace	Polékové poškození vzniklé v ambulantní péči
Počet pacientů	51	92
Průměrný věk	73,4	65,6
Ženské pohlaví	57 %	41 %
Předchozí poškození ledvin	61 %	50 %
Rizikové faktory		
Diabetes mellitus	45 %	40 %
Městnavé srdeční selhání	47 %	36 %
Arteriální hypertenze	78 %	78 %
Příznaky		
Anurie/oligurie	45 %	36 %
Dehydratace	14 %	39 %
Otoky	39 %	32 %
Únava	8 %	23 %
Žádné	16 %	7 %
Průměr maximálních hodnot SCr (μmol/l)	442	486
Hyperkalemie nad 6,0 mmol/l	10 %	25 %
Hemodialýza	49 %	52 %
Výsledky péče u pacientů s předchozím poškozením ledvin		
Stejná úroveň postižení ledvin jako před DIKI	65 %	70 %
Horší úroveň postižení ledvin než před DIKI	36 %	30 %

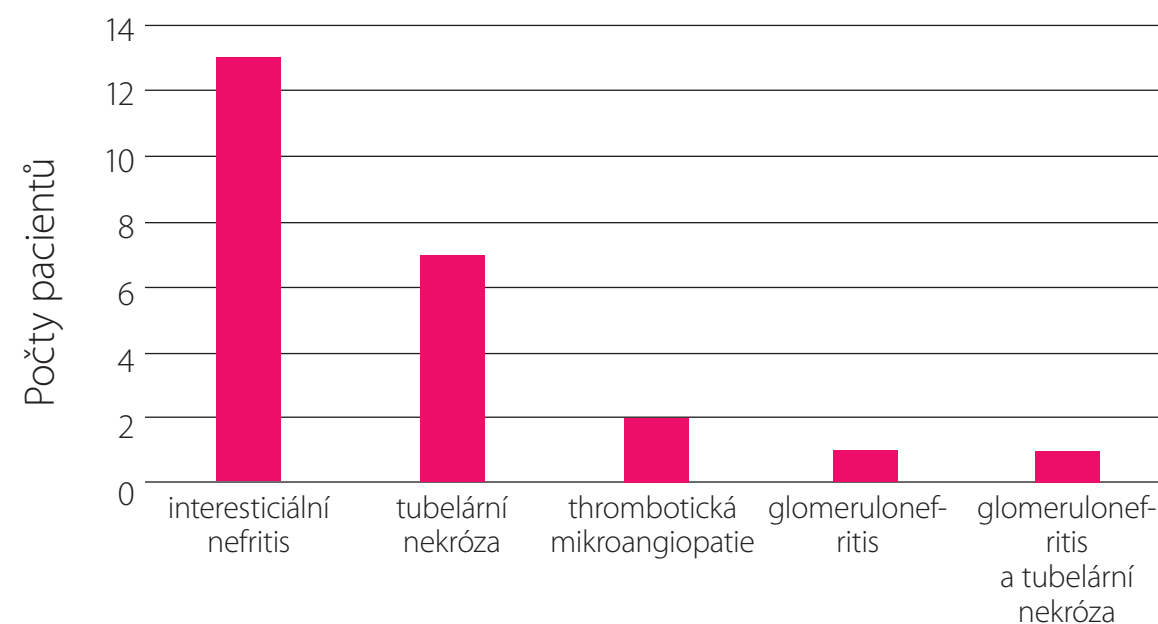


	Polékové poškození vzniklé za hospitalizace	Polékové poškození vzniklé v ambulantní péči
Úmrtí	13 %	8 %
Výsledky péče u pacientů bez předchozího poškození ledvin		
Došlo k normalizaci renálních funkcí	40 %	55 %
Nedošlo k normalizaci renálních funkcí	60 %	45 %
Úmrtí	5 %	5 %

Tab. 6. Výčet nejčastějších léků vedoucích k DIKI v berlínské studii FAKOS (17)

	Počty pacientů
Inhibitory protonové pumpy	3
Klíčková diuretika	11
Inhibitory RAAS (ACE-I, ARB nebo aliskiren)	21
HCHT s ACE-I nebo s ARB	8
Statin	2
ATB	20
Onkologické nebo imunomodulační léky	11
NSA	21
Bisfosfonáty	2
RDG – jódové kontrastní látky	14

Graf 1. Histologické typy poškození u 21 pacientů studie Douros, 2018





Nesteroidní antirevmatika

COX-2 selektivní NSA jsou zřejmě méně riziková než NSA neselektivní. V meta-analýze studií publikovaných v letech 1990 až 2012 Zhang et al. 2017 (21) zjistili, že užívání NSA (bez rozlišení selektivity) zvyšuje riziko AKI 1,73krát oproti populaci, která NSA neužívá. U neselektivních NSA bylo riziko 1,84 a v případě COX-2 selektivních NSA 1,41.

Inhibitory RAAS

Spoluúčast RAASi na vyvolání AKI zejména prerenálního typu je prokázána (viz výše). Na otázku, zda po odeznění AKI je vhodné znovu nasazovat RAASi, odpověděla kladně studie francouzských autorů Gayat et al. 2018 (22). Riziko úmrtí do 1 roku pacientů, kterým byl RAASi opět nasazen, činilo 0,45 oproti pacientům, kterým RAASi již nasazen nebyl. To je obecně v souladu s tím, že podávání RAASi má (kromě jiného) obecně dlouhodobý nefroprotektivní účinek, kdežto případný vznik AKI je vázaný na určitou událost krátkodobého charakteru, která zpravidla začíná vznikem dehydratace a hypotenze a po jejímž ukončení zpravidla lze v podávání RAASi pokračovat. Poučení pacienta a jeho pečlivé sledování je v takových případech nezbytné.

Glifloziny

Glifloziny, respektive inhibitory SGLT2, patří k nejnovějším, vysoce účinným a relativně bezpečným skupinám antidiabetik. Prokazatelně prodlužují délku života u DM2, snižují počet kardiovaskulárních příhod a zpomalují progresi diabetické nefropatie. Snižují glykemii tím, že inhibují transportní systém SGLT2, zodpovědný za reabsorpci glukózy z primární moči. Jejich podávání navozuje glykosurii v množství cca 70

gramů denně. S každou molekulou glukózy odchází z těla i osmoticky vázané molekuly vody, dochází tedy k osmotické diuréze, která u citlivých pacientů může způsobit dehydrataci a AKI. Saly et al. 2017 (23) předpokládají, že mezi další mechanismy vzniku AKI při podání gliflozinů patří též hypoxie určitých částí ledvin. Glifloziny tedy na jedné straně chrání ledviny diabetika před progresí diabetické nefropatie, ale na straně druhé mohou (za určitých okolností) k AKI přispět. Z grafu 2, vytvořeného autory tohoto článku na základě databáze hlášení nežádoucích účinků FAERS (USA), je zřejmé, že počet hlášení AKI způsobené glifloziny narůstá (24), což potvrzují i Pearlman et al. 2017 (25). FDA (Food and Drug Administration) (26) od roku 2016 doporučuje před započatím podávání gliflozinů u každého pacienta zhodnotit přítomnost rizikových faktorů pro vznik AKI, jako je hypovolemie, chronická renální insuficience, městnavé srdeční selhání a současné podávání diuretik, ACE-inhibitorů nebo sartanů a NSA.

Nežádoucí účinky gliflozinů spojené se vznikem AKI byly popsány i v odborné literatuře, dosud nejlepším příkladem je série sedmi kazuistik autorů Perlman et al. 2018 (27). Tito pacienti byli hospitalizováni v jedné izraelské nemocnici v průběhu 12 měsíců. Pozoruhodné je, že pět ze sedmi pacientů bylo středního věku (do 65 let), což je odlišné od klasické „triple whammy“, která nejčastěji postihuje seniory. Výrobci gliflozinů v ČR upozorňují na možné riziko dehydratace a hypotenze zejména u starších pacientů a při podávání s diuretiky.

Dále výrobci upozorňují na možné snížení renální clearance a zvýšení SCr a vyšší pravděpodobnost takových příhod při současném podávání dalších léků ovlivňujících funkci ledvin, jako jsou ACE-I a ARB. Výrobce kanagliflozinu (29) kromě toho vysloveně uvádí, že kanagliflozin není

**Tab. 7.** Souhrnný seznam léků, které jsou spojovány s výskytem DIKI (podle (1, 17, 18, 19, 20) a SPC jednotlivých léčivých přípravků)

Skupina	Léčivé látky
Léky ovlivňující intraglomerulární hemodynamiku	NSA neselektivní i selektivní
	léky s diuretickým účinkem: thiazidy, kličková diuretika, glifloziny (inhibitory SGLT-2)
	ACE-inhibitory, sartany (ARB)
Antibiotika a chemoterapeutika	aminoglykosidy: streptomycin, tobramycin, gentamicin, amikacin
	sulfonamidy včetně kotrimoxazolu, chinolony, vzácněji i peniciliny
	vankomycin, nitrofurantoin
	amfotericin B, rifampicin, kapreomycin
	pentamidin, chinin, chlorochin, hydroxychlorochin
Antivirotika	adefovir, tenofovir, ritonavir, aciklovir, ganciklovir, valaciklovir, valganciklovir
Protinádorové léky	alkylační látky: cyklofosamid, ifosfamid, karmustin, lomustin, streptozocin
	antimetabolity: methotrexát, pemetrexed, klofarabin
	inhibitory VEGF (inhibitory angiogeneze): bevacizumab, remucirumab
	ostatní léky: mitomycin, cisplatina, everolimus, ceritinib, bexaroten, bortezomib
Imunomodulancia	interferony alfa i beta vč. pegylované verze
Imunosupresiva	inhibitory kalcineurinu: cyklosporin a takrolimus, inhibitory mTOR: sirolimus a everolimus
Specifická antirevmatika	DMARDs: soli zlata (aurothiomalát sodný), penicilamin
Ostatní léky	statiny, vzácně též fibráty (při kombinaci s cyklosporinem), bisfosfonáty, lithium, RTG kontrastní látky s obsahem jódu, soli antimonu (meglutin stibias, natrii stibogluconas), acetazolamid, vzácně též paralen (při kombinaci s NSA), 5-aminosalicyláty (sulfasalazin a mesalazin) a látky vyvolávající osmotickou nefrózu (např. manitol, hydroxyethyl škrob)

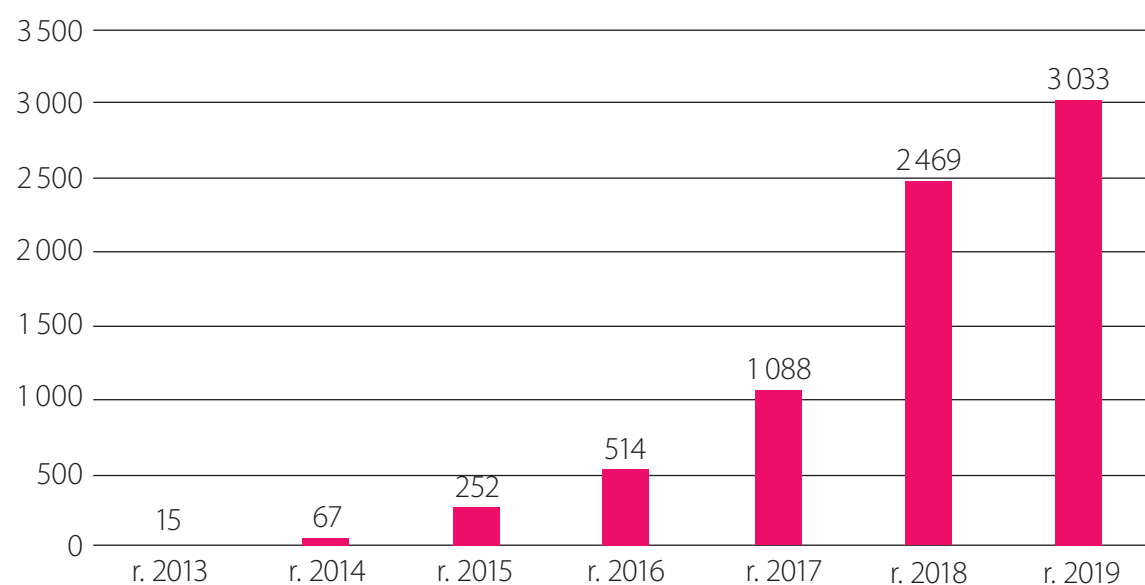


doporučen u pacientů užívajících diuretika nebo s deplecí objemu, např. kvůli akutnímu onemocnění (jako je např. gastrointestinální onemocnění), a to z důvodů rizika dehydratace a hypotenze. Je vhodné připomenout, že při snížení renálních funkcí (např. u AKI) se v těle mohou kumulovat léky, které se vylučují především močí, jako je například metformin. Lze očekávat, že současné podávání metforminu a gliflozinů bude časté a že v nepříznivém případě může dojít i k laktátové acidóze, jejíž mortalita je vysoká, jak uvádí Kubát et al. 2017 (29).

RTG kontrastní nefropatie

Svoboda, 2007 (30) uvádí, že po intraarteriálním podání jódové kontrastní látky se AKI objevuje u 1–7 % běžné populace, avšak u rizikových pacientů je incidence takové AKI zvýšena, a to na 14,5–55 %, přičemž mortalita této příhody činí 20 %. Řádnou přípravou pacienta na výkon je možno výskyt této komplikace výrazně redukovat. Rizikové faktory

Graf 2. Kumulativní počty hlášení AKI způsobené glifloziny v databázi FAERS (USA)



vzniku kontrastní nefropatie jsou uvedeny v tabulce 8. U léčiv, která se z těla vylučují výhradně ledvinami, jako je například metformin, při AKI hrozí předávkování, proto podle výrobce metforminu (31) má být tento vysazen před podáním jódové kontrastní látky a jeho podávání může být zahájeno nejdříve 48 hodin po provedení RTG vyšetření za podmínek, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní.

Závěr

Terapie některými léky může být spojena se vznikem AKI. Toto riziko se nepochybně zvyšuje po souběžném podávání více takových léků. Riziko AKI je modifikováno přítomností rizikových faktorů, k nimž patří věk, funkční stav ledvin, hydratace nemocného a elektrolytová rovnováha. Autoři jsou přesvědčeni, že kombinace léků schopných vyvolat AKI by se měla předem vždy velmi pečlivě zvážit, a to zejména u seniorů. Seniori by také měli být lékařem upozorněni, že samoléčba nesteroidními protizánětlivými léky není vhodná, zejména pokud jsou léčeni léky inhibujícími RAAS a/nebo diuretiky.

Text tohoto článku vznikl na základě přednášek Interakční akademie DrugAgency, a. s., určených pro lékaře i farmaceuty.

**Tab. 8.** Rizikové faktory vzniku kontrastní nefropatie podle Svoboda, 2007 (30)

Rizikové faktory nemodifikovatelné		Rizikové faktory korigovatelné
Jisté	Možné	
chronická renální insuficience od 3. stupně	DM bez nefropatie	dehydratace, resp. hyperosmolární stavy
DM + chronická renální insuficience jakéhokoli stupně	HIV nefritida	hypotenze, šok
nefrotoxické poškození ledvin	obezita, metabolický syndrom X	hypoxie
srdeční selhání (LVEF pod 40 %, akutní IM)	hypertenzní nemoc (zejména závažná s aktivací RAAS)	hyponatremie
věk nad 75 let	cirhóza jater	hypoalbuminemie
nefrotický syndrom, do jisté míry i proteinurie nižšího stupně	myelom (zejména pokud paraprotein působí hyperviskozitu)	anémie
transplantovaná ledvina	současná chemoterapie, radioterapie	snížení plazmatického objemu
	solitární ledvina	objem a typ jódových kontrastních látek
	opakované operace v celkové anestezii	opakované vyš. jódovými kontrast. l.
	mužské pohlaví	nefrotoxické léky

LITERATURA

1. Kolečková M, Tichý T. Polékové poškození ledvin. Klin Farmakol Farm 2018; 32: 14–19.
2. Chawla LS, et al. Association between AKI and long-term renal and cardiovascular outcomes in United States veterans. Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9: 448–456.
3. Doporučení k vyšetřování glomerulární filtrace. Doporučení České nefrologické společnosti a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP, 2013. Dostupné z: <https://www.nefrol.cz/odbornici/doporučene-postupy-cns>.
4. Vachek J, et al. Akutní poškození ledvin. Kardiolog Rev Int Med 2014; 16: 57–61.
5. Wonnacott A, et al. Epidemiology and outcomes in community-acquired versus hospital-acquired AKI. Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9: 1007–1014.
6. Taber SS, Pasko DA. The epidemiology of drug-induced disorders: the kidney. Expert Opin Drug Saf 2008; 7: 679–690.
7. Pedrós C, et al. Adverse drug reactions leading to urgent hospital admission in an elderly population: prevalence and main features. Eur J Clin Pharmacol 2016; 72: 219–226.
8. Xue JL, et al. Incidence and mortality of acute renal failure in medicare beneficiaries, 1992 to 2001. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 1135–1142.
9. Prieto-García L, et al. mechanismus of triple whammy acute kidney injury. Pharmacol



Ther 2016; 167: 132–145.

10. Camin RM, et al. Acute kidney injury secondary to combination of renin-angiotensin systém inhibitors, diuretics and NSAIDs: „the triple whammy“. Nefrologia 2015; 35: 197–206.

11. Dreischulte T, et al. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin systém inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. Kidney Int 2015; 88: 396–403.

12. Zager RA. Pathogenetic mechanisms in nephrotoxic acute renal failure. Semin Nephrol 1997; 17: 3–14.

13. Markowitz GS, et al. Drug-induced renal failure: a focus on tubulointerstitial disease. Clin Chim Acta 2005; 351: 31–47.

14. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. Am Fam Physician 2008; 78: 743–750.

15. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. Kidney Int. 2001; 60: 804–817.

16. Moledina DG, Perazella MA. Drug-induced acute interstitial nephritis. Clin AJ Am Soc Nephrol 2017; 12: 2046–2049.

17. Douros A, et al. Drug-induced kidney injury: a large case series from the Berlin Case-Control Surveillance Study. Clin Nephrol 2018; 89: 18–26.

18. Perazella MA. Pharmacology behind common drug nephrotoxicities. Clin J Am Soc Nephrol 2018; 13: 1897–1908.

19. Shahrbafe FG, Assadi F. Drug-induced renal disorders. J Renal Inj Prev 2015; 4: 57–60.

20. Piereson-Marchandise M, et al. The drugs that mostly frequently induce acute kidney injury: a case-noncase study of a pharmacovigilance database. Br J Clin Pharmacol 2017; 83: 1341–1349.

21. Zhang X, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug Induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. BMC Nephrol 2017; 18(1): 256. doi: 10.1186/s12882-017-0673-8

22. Gayat E, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors or receptor blockers in post-ICU discharge outcome in patients with acute kidney injury. Intensive Care Med 2018; 44: 598–605.

23. Saly DL, Perazella MA. Harnessing basic and clinic tools to evaluate SGLT2 inhibitor nephrotoxicity. Am J Physiol Renal Physiol 2017; 313: F951–F954. doi: 10.1152/ajprenal.00250.2017.

24. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard [cit. 2020-03-23]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard>.

25. Perlman A, et al. Acute renal failure with sodium-glucose-cotransporter-2 inhibitors: analysis of the FDA adverse event report systém database. Nutr metqab Cardiovasc Dis 2017; 27: 1108–1113.

26. FDA Drug Safety Communitation 6–14–2016: FDA strenghtens kidney warning for diabetes Medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XE). Dostupné z: <https://www.fda.gov/media/98683/download>.

27. Perlman A, et al. Clinical spectrum and mechanism of acute kidney injury in patients with DM on SGLT-2 inhibitors. IMAJ 2018; 20: 513–515.

28. EMA: EPAR-Product Information Invokana (kanagliflozin), Muntipharma 2020/2. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/invokana#product-information-section>

29. Kubát K, et al. 23 případů metforminem indukované metabolické laktátové acidózy. Klin Biochem Metab 2017; 15: 77–85.

30. Svoboda L. Poškození ledvin kontrastní látkou. Med. Pro Praxi 2007; 4: 410–415.

31. SPC ČR: Siofor (metformin), Berlin-Chemie, 2020/7. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>