

Przewlekła choroba nerek jako czynnik zwiększający ryzyko nefrotoksycznego działania leków oraz metody wykrywania polekowych uszkodzeń nerek

Chronic kidney disease as a factor increasing the risk of drugs nephrotoxicity
and the methods of drug-induced injury detection

Joanna Ficek¹, Jerzy Chudek^{1, 2}

¹Katedra Patofizjologii Wydziału Lekarskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Chemioterapii Onkologicznej Wydziału Lekarskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

STRESZCZENIE

Leki mogą powodować uszkodzenie nerek poprzez różne mechanizmy, prowadząc do dysfunkcji kłębuszków nerkowych (glomerulopatia) i/lub cewek (tubulopatia, śródmiąższowe zapalenie nerek). Przewlekła choroba nerek jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka pogorszenia funkcji nerek w czasie stosowania nefrotoksycznych leków. Uszkodzona nerka wykazuje mniejszą zdolność adaptacji do niekorzystnych warunków wywołanych działaniem czynnika szkodliwego.

Lekami często działającymi nefrotoksycznie są w szczególności inhibitory konwertazy angiotensyny, diuretyki, niesteroidowe leki przeciwzapalne, antybiotyki i niektóre leki onkologiczne. Większe bezpieczeństwo w przypadku stosowania tych leków zapewnia monitorowanie czynności nerek. Podstawowymi wskaźnikami służącymi do oceny funkcji nerek w trakcie stosowania leków nefrotoksycznych są stężenie kreatyniny w surowicy oraz współczynnik filtracji kłębuskowej (GFR). Obecnie powszechnie stosowaną przez laboratoria analityczne metodą szacowania GFR jest

uproszczony wzór MDRD. Rzadziej stosowanym wskaźnikiem służącym do oceny GFR jest stężenie cystatyny C w surowicy. Nowoczesnym, bardzo czułym wskaźnikiem, który może znaleźć zastosowanie w praktyce klinicznej, do oceny uszkodzenia nerek jest lipokaina (NGAL), której wartość odzwierciedla uszkodzenie komórek nabłonka cewek nerkowych. Wzrost stężenia w moczu NGAL obserwuje się już po 2 godzinach od zadziałania czynnika uszkadzającego, niezależnie od zmian GFR.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (4), 233–239

Słowa kluczowe: przewlekła choroba nerek, leki nefrotoksyczne, antybiotyki aminoglikozydowe, inhibitory konwertazy angiotensyny, leki moczopędne, cisplatyna, inhibitory kalcyneuryny

ABSTRACT

Drugs may cause kidney damage by various mechanisms leading to glomerular (glomerulopathy) and/or tubular dysfunction (tubulopathy, interstitial nephritis). Chronic kidney disease is one of the most important risk factors for deterioration of renal

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Jerzy Chudek
Katedra Patofizjologii
Wydział Lekarski
Śląski Uniwersytet Medyczny
ul. Medyków 18, 40–752 Katowice
tel. 32 252 60 91
e-mail: chj@poczta.fm

function during treatment with nephrotoxic drugs. Damaged kidneys have lower capacity to adapt to adverse conditions caused by noxious agent.

Drugs often causing nephrotoxic effects are particularly angiotensin converting enzyme inhibitors, diuretics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics and some anticancer medication. Monitoring of renal function provides greater safety when using these drugs. The main indicators for the assessment of renal function during treatment with nephrotoxic drugs are serum concentrations of creatinine and glomerular filtration rate (GFR). Nowadays, the analytical laboratories are widely using simplified MDRD formula as the method for estimation of GFR. Less frequently used biomar-

ker for the assessment of GFR is the concentration of serum cystatin C. Modern, very sensitive indicator of kidney damage, that can be used in clinical practice in the coming years, is lipokaina (NGAL), which reflects the injury to renal tubular epithelial cells. The increase in urinary NGAL concentration is already observed after 2 hours from the application of noxious agent, and regardless of GFR changes.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (4), 234–239

Key words: chronic kidney disease, nephrotoxic drugs, aminoglycoside antibiotics, angiotensin converting enzyme inhibitors, inhibitors, diuretics, cisplatin, calcineurin inhibitors

WPROWADZENIE

Przewlekła choroba nerek (CKD, *chronic kidney disease*) jest uznanym czynnikiem ryzyka dla nefrotoksycznego działania leków. Dodatkowo regularne wykonywanie badań służących ocenie przesączania kłębuszkowego i zgłaszanie się na wizyty kontrolne przez pacjentów z CKD sprawia, że częściej rozpoznaje się u nich skutki niekorzystnego działania leków na układ moczowy. Ponadto rzadziej jest wykrywane ostre uszkodzenie nerek u pacjentów z ich dotąd prawidłową czynnością, ponieważ dostępne narzędzia diagnostyczne są mało czułe w wykrywaniu zmniejszenia filtracji kłębuszkowej w tej grupie chorych.

METODY WYKRYWANIA NEFROTOKSYCZNOŚCI LEKÓW

Podstawowymi wskaźnikami służącymi do oceny funkcji nerek są stężenie kreatyniny w surowicy oraz współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*). Wykrywalny wzrost stężenia w surowicy kreatyniny jest opóźniony w stosunku do zmian GFR w początkowych stadiach choroby. Obserwuje się go dopiero w przypadku uszkodzenia około 60% nefronów, a u pacjentów w małą masą mięśniową — jeszcze później. W praktyce klinicznej do oceny GFR służą wzory wykorzystujące stężenie kreatyniny w surowicy. Obecnie laboratoria analityczne powszechnie stosują uproszczony wzór MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*), ponieważ do wyliczenia GFR według tego wzoru wystarczy znajomość stężenia kreatyniny i danych pacjenta za-

wartych w numerze PESEL (wiek i płeć). Wyliczony na podstawie tego wzoru szacowany GFR (eGFR, *estimated GFR*) może być niewiarygodny u osób w podeszłym wieku i u osób z małą masą mięśniową (wyniszczonych). Rzadziej jest wykorzystywany bardziej skomplikowany wzór CKD_{EPI} zalecany przez *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) od 2012 roku, a jego stosowanie dodatkowo ogranicza dostępność oznaczeń stężenia kreatyniny metodami kalibrowanymi względem metody referencyjnej — spektrometrii mas rozcieńczenia izotopu (IDMS, *isotope dilution mass spectrophotometry*) [1]. Natomiast wzór Cockcrofta-Gaulta nie powinien być już stosowany do oceny stopnia uszkodzenia nerek, a jedynie do ustalenia dawkowania leków, ponieważ podstawą zawartych w charakterystykach produktów leczniczych rekomendacji są wartości eGFR obliczone według tego wzoru. Wspomniany wzór Cockcrofta-Gaulta uwzględnia masę ciała, co powoduje przeszacowanie wartości GFR u osób otyłych i z obrzękami, a niedoszacowanie u osób wyniszczonych [2–4]. Należy podkreślić, że ten wzór nigdy nie był walidowany u osób w podeszłym wieku.

Według niektórych badaczy cystatyna C jest bardziej czułym niż kreatynina markerem uszkodzenia nerek (zmniejszenia GFR). Jest to białko — inhibitor proteaz, uwalniane do krwi przez wszystkie komórki jądrzaste. Jej stężenie nie zależy od płci, masy ciała ani silnie związanej z wiekiem masy mięśniowej. Niestety, wzrost stężenia cystatyny C pojawia się, podobnie do wzrostu stężenia kreatyniny, przy znacznym (ok. 60%) ubytku czynnych

nefronów. Ponadto oznaczenie stężenia cystatyny C w surowicy jest obarczone błędem laboratoryjnym większym niż w przypadku oznaczenia stężenia kreatyniny, ze względu na bardziej skomplikowaną metodologię (obecnie najczęściej jest oznaczana metodą nefelometryczną) [2, 5].

Nowoczesnym, bardzo czułym wskaźnikiem służącym do oceny uszkodzenia nerek jest lipokaina (NGAL, *neutrophil-gelatinase associated lipocalin*) — białko związane z żelatynazą neutrofilów. W odróżnieniu od markerów filtracji kłębuszkowej (stężenia w surowicy kreatyniny i cystatyny C) NGAL jest tak zwanym wskaźnikiem morfologicznym — wzrost jej stężenia w moczu oraz surowicy odzwierciedla uszkodzenie komórek nabłonka cewek nerkowych. Wzrost ten obserwuje się już 2 godziny po zadziałaniu czynnika uszkadzającego, niezależnie od zmian GFR. Przydatność oznaczania NGAL potwierdzono w badaniach, w których oceniano nefrotoksyczność środków cieniujących, cisplatyny i antybiotyków aminoglikozydowych. Czynnikiem ograniczającym swoistość oznaczenia NGAL są stany zapalne (w tym zakażenia dróg moczowych) i choroby nowotworowe związane z wydzielaniem tego białka przez aktywowane neutrofile [6].

O uszkodzeniu cewek nerkowych świadczy również enzymuria, czyli zwiększenie wydalania enzymów rąbka szczoteczki, tj. gamma-glutamylotranspeptydazy czy alanino-aminopeptydazy. Jednak badania enzymurii charakteryzują się ograniczoną swoistością. Wykładnikami uszkodzenia nerek są ponadto: białkomocz, wzrost wydalania β_2 -makroglobuliny, glukozuria i aminoacyduria, zmniejszenie ciężaru właściwego moczu z towarzyszącym wielomoczem (związane z upośledzeniem mechanizmów zagęszczania moczu), obecność w osadzie moczu wałeczków nabłonkowych i/lub krwinek [2, 4].

Mechanizmy polekowego uszkodzenia nerek

Leki mogą powodować uszkodzenie nerek poprzez różne mechanizmy, prowadząc do dysfunkcji kłębuszków nerkowych (glomerulopatia) (tab. 1) i/lub cewek (tubulopatia, śródmiąższowe zapalenie nerek).

Mechanizmem, w którym dochodzi do uszkodzenia kłębuszków nerkowych, jest indukcja humoralnej reakcji immunologicznej w odpowiedzi na antygeny lub hapteny lekowe. Powstające kompleksy immunologiczne gromadzą się w przestrzeni podnabłonkowej kłębuszka, prowadzą do lokalnej aktywacji dopełniacza i następczego uszkodzenia podocytów (nefropatia błoniasta).

Tabela 1. Polekowe uszkodzenia kłębuszków nerkowych

Rodzaj glomerulopatii	Leki
Nefropatia błoniasta	NLPZ
	Sole złota
	Penicylamina
	Kaptopril
Choroba o typie zmian minimalnych	NLPZ
	Interferon α
	D-penicylamina
	Rifampicyna
	Sole złota
Ogniskowe szkliwiejące zapalenie kłębuszków nerkowych (FSGS, <i>focal segmental glomerulosclerosis</i>)	Pamidronian

NLPZ — niesteroidowe leki przeciwzapalne

Bardzo wrażliwymi na działanie toksyn, w tym leków, strukturami nerek są cewki nerkowe — szczególnie najaktywniejszy metabolicznie nabłonek kanalików bliższych. Takie bezpośrednie działanie toksyczne wywierają antybiotyki aminoglikozydowe, cytostatyki (cisplatyna) i środki cieniujące. Następstwem toksycznego uszkodzenia nabłonka cewek bliższych może być glikozuria, fosfaturia, aminoacyduria i kwasica cewkowa, które łącznie stanowią zespół Fanconiego. Wpływ leków nefrotoksycznych na kanalik dalszy skutkuje zaburzeniami czynnościowymi, takimi jak moczówka nerkowa oraz kwasica cewkowa, i może prowadzić do ostrej martwicy komórek nabłonka. Uszkodzenie cewek może być również następstwem zmniejszenia przepływu krwi przez rdzeń nerki spowodowanego zaburzeniem syntezy prostaglandyn w czasie stosowania NLPZ lub bezpośredniego obkurczającego działania leków na tętniczkę doprowadzającą, na przykład cyklosporyny A [2, 4]. Częstym działaniem niepożądanym leków jest śródmiąższowe zapalenie nerek (tab. 2). Ostre śródmiąższowe zapalenie nerek to skutek nadwrażliwości na dany lek; przebiega z innymi objawami uogólnionej reakcji alergicznej, tj. gorączką, wysypką, bólami stawów, eozynofilią, wzrostem stężenia IgE w surowicy. W przebiegu ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek wywołanego przez NLPZ dominuje umiarkowany białkomocz. Przerwanie leczenia w większości tych przypadków prowadzi do regeneracji uszkodzonych struktur i poprawy lub nawet normalizacji funkcji nerek.

Przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek polega na rozwoju procesu zapalnego w obrębie tkanki śródmiąższowej, obejmującego cewki nerkowe. W badaniu histopatologicznym obserwuje się zanik cewek ze spłaszczeniem

Tabela 2. Leki najczęściej wywołujące śródmiąższowe zapalenie nerek**Ostre śródmiąższowe zapalenie nerek**

Penicyliny
 Cefalosporyny
 Tetracykliny
 Erytromycyna
 Aminoglikozydy
 Sulfonamidy
 NLPZ
 Interferon α
 Leki przeciwwirusowe (acyklowir, indynawir)
 Leki przeciwgruźlicze (rifampicyna, etambutol, izoniazyd)
 Diuretyki tiazydowe, tiazydopodobne, pętlowe (indapamid, furosemid)
 Leki przeciwdrgawkowe (karbamazepina, diazepam, fenobarbital)

Przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek

NLPZ
 Paracetamol
 Cyklosporyna A, takrolimus
 Zioła chińskie

NLPZ — niesteroidowe leki przeciwzapalne

nabłonka, poszerzeniem ich światła, naciekiem złożonym z komórek jednojądrzastych i włóknieniem śródmiąższu. Włóknienie okołocewkowe może prowadzić do łagodnego, wtórnego stwardnienia kłębuszków nerkowych. Przyczyną przewlekłego śródmiąższowego zapalenia nerek związanego ze stosowaniem leków jest reakcja immunologiczna o charakterze komórkowym, w której lek pełni rolę haptenu. W procesie włóknienia śródmiąższowego istotny udział przypisuje się transformującemu czynnikowi wzrostu β (TGF- β , tumor growth factor β).

Przebieg choroby jest powolny, skąpoobjawowy i prowadzi do postępującego obniżenia GFR. Przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek jest rozpoznawane najczęściej w zaawansowanym stadium i może prowadzić do schyłkowej niewydolności nerek wymagającej leczenia nerkozastępczego [2, 7, 8].

Czy chory z CKD jest bardziej podatny na nefrotoksyczne działanie leków?

Przewlekła choroba nerek to stan charakteryzujący się zmniejszeniem liczby czynnych nefronów w następstwie procesów chorobowych toczących się w miąższu nerki. Rozpoznaje się ją na podstawie obniżonego GFR ($< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) lub albuminurii ($> 30 \text{ mg/g}$ kreatyniny), lub zmian struktury nerek utrzymujących się dłużej niż 3 miesiące. Przewlekła choroba nerek w przypadku utra-

ty co najmniej 2/3 nefronów ma charakter postępujący, nawet w przypadku braku dalszego działania czynników uszkodzających. Na postęp choroby wpływa również sama albuminuria prowadząca do włóknienia tkanki śródmiąższowej. Dlatego na etapie zaawansowanej choroby jej dalszy postęp jest niezależny od pierwotnej przyczyny uszkodzenia nerek i prowadzi do schyłkowej niewydolności narządu. Leki zaburzające perfuzję nerek i działające toksycznie wobec nabłonka cewek nerkowych należą do niezależnych czynników przyspieszających postęp choroby.

Każdy zastosowany lek niesie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym uszkodzenia nerek. Biorąc pod uwagę rolę nerek w metabolizmie i wydalaniu leków, są one organami, które mogą zostać uszkodzone przez większość stosowanych leków. Wrażliwość nerek na działanie nefrotoksyczne wynika z dużego przepływu krwi przez narząd i jego wysokiej aktywności metabolicznej. Duża powierzchnia śródbłonka i nabłonka cewek nerkowych sprzyja intensywnemu kontaktowi leków i ich metabolitów (toksyn), krążących we krwi i znajdujących się w przesączu pierwotnym, ze strukturami nerek. Procesy aktywnego transportu sprzyjają kumulacji niektórych leków w tkance śródmiąższowej nerek [2, 4]. Znaczenie mają również: wielkość zastosowanej dawki leku, niedostawienie dawki do zmniejszenia GFR, czas przyjmowania leku, duża dawka kumulacyjna leku, parenteralna droga podania, równoczesne stosowanie innych leków nefrotoksycznych — zwłaszcza o podobnym mechanizmie działania nefrotoksycznego, jak również indywidualne cechy leku. Czynnikiem sprzyjającym uszkodzeniu nerek są zaburzenia ich perfuzji i hipoksja (w przebiegu wstrząsu, posocznicy, niewydolności serca i wątroby czy odwodnienia), kwasica, zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hipomagnezemia), hiperurykemia, urykozuria, podeszły wiek oraz CKD. Dodatkowym niekorzystnym czynnikiem w przebiegu zespołu nerczycowego jest hypoalbuminemia, która powoduje zwiększenie stężenia niezwiązanej z albuminami frakcji leków [9].

Przewlekła choroba nerek to jeden z najważniejszych czynników ryzyka pogorszenia funkcji nerek w czasie stosowania leków nefrotoksycznych. Uszkodzona nerka wykazuje mniejszą zdolność adaptacji do niekorzystnych warunków wywołanych zadziałaniem czynnika szkodliwego. Włóknienie cewkowo-śródmiąższowe i samoograniczenie autoregulacji przepływu nerkowego, związane z uszkodzeniem i przebudową naczyń wewnątrznerkowych, zmniejszeniem liczby czynnych kłębuszków ner-

kowych, ich przerostem i hiperfiltracją, powodują, że mechanizmy kompensacyjne są mniej sprawne i szybciej ulegają wyczerpaniu. Dzieje się tak zwłaszcza w przypadku stosowania leków wywołujących czynnościowe zaburzenia perfuzji całego narządu lub jego poszczególnych struktur. Jednym z czynników uszkadzających jest stres oksydacyjny zależny od upośledzającego działania niektórych leków lub ich metabolitów na procesy fosforylacji oksydacyjnej zachodzącej w mitochondriach.

Polekowe uszkodzenia nerek są coraz częstszą przyczyną hospitalizacji chorych, zwłaszcza osób starszych (po 70 rż.) i kobiet z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, niewydolnością serca i miażdżycą. Leki często wywołujące ostre uszkodzenie nerek to w szczególności inhibitory konwertazy angiotensyny, diuretyki, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i antybiotyki [3].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Grupą leków szczególnie często wywołujących uszkodzenie nerek są NLPZ. Mechanizmem ich działania jest hamowanie cyklooksygenazy, zaś niezamierzonym efektem — zmniejszenie wytwarzania nerkowych prostaglandyn PGI₂. Niedobór PGI₂ zaburza autoregulację przepływu nerkowego, upośledzając rozkurcz tętniczki doprowadzającej kłębuszka nerkowego i zmniejszając przepływ kłębuszkowy. W konsekwencji może doprowadzić do zaburzenia perfuzji rdzenia nerek, hipoksji i uszkodzenia nabłonka cewek dystalnych i wtórnie indukować włóknienie śródmiąższu nerki, które ujawnia się szybciej u osoby ze stwardnieniem tętniczek nerkowych (podwyższonym oporem naczyń krwionośnych wewnątrznerkowych) i zmniejszoną liczbą prawidłowo funkcjonujących nefronów. Niedobór PGE₂ syntetyzowanej w rdzeniu nerki prowadzi do nasilenia retencji sodu i wody. Związany z tym wzrost ciśnienia tętniczego może dodatkowo uszkadzać naczynia wewnątrznerkowe.

Omawiana grupa leków może również wywołać ostrą niebakteryjną nefropatię śródmiąższową o podłożu immunologicznym z towarzyszącymi „zmianami minimalnymi” w kłębuszkach nerkowych. Choroba rozwija się zwykle po kilku miesiącach stosowania NLPZ i przebiega z białkomoczem nerczycowym. Nefropatia ta najczęściej cofa się po odstawieniu leków. Przewlekłe stosowanie NLPZ, zwłaszcza w skojarzeniu z drugim analgetykiem (paracetamol) i kofeiną lub kodeiną, częściej prowadzi do nefropatii analgetycznej. Jest to martwica brodawek nerkowych w przebiegu przewlekłego niebakteryjnego śródmiąższowego zapalenia nerek, prowadząca do po-

stępującego obniżenia GFR. Występuje częściej u kobiet w wieku 30–70 lat, cierpiących na częste bóle głowy lub stawów (w reumatoidalnym zapaleniu stawów). Nefropatia analgetyczna zazwyczaj przebiega skąpoobjawowo i dlatego często jest rozpoznawana w zaawansowanym stadium CKD. Pierwsze objawy choroby to zaburzenia zakwaszenia i zagęszczania moczu. Mogą im towarzyszyć krwinkomocz, rzadko krwiomocz, objawy kolki nerkowej związane z martwicą brodawek nerkowych oraz jałowy ropomocz. Choroba ta sprzyja współwystępowaniu nawracającego zakażenia dróg moczowych. W przebiegu nefropatii analgetycznej obserwuje się retencję wody i sodu, co może prowadzić do obrzęków i nadciśnienia tętniczego, hiponatremii, hiperkaliemii, oporności na diuretyki oraz rozwoju niedokrwistości hemolitycznej. Ryzyko zachorowania zależy od dawki i okresu stosowania leków.

W badaniach obrazowych obserwuje się zmniejszenie wielkości i nierówne obrysy nerek oraz zwapnienia brodawek nerkowych. W badaniu histo-patologicznym typowe są zanik cewek nerkowych z poszerzeniem ich światła i spłaszczeniem nabłonka, włóknienie śródmiąższowe i nacieki jednojądrzaste [2, 7, 8].

Na podstawie analizy retrospektywnej Musu i wsp. [10] wymieniają współlistniejące choroby nerek jako jeden z głównych czynników ryzyka ostrej nefropatii po zastosowaniu NLPZ. Do innych zaliczają: starszy wiek, kojarzenie ze sobą różnych leków z grupy NLPZ, jednoczesne stosowanie β -adrenolityków, diuretyków, leków o działaniu inotropowo dodatnim oraz długi okres stosowania NLPZ [10]. Badanie to sugeruje, że zmiany zapalne w śródmiąższu oraz albuminuria wywołane lekami są czynnikami nasilającymi progresję przewlekłego uszkodzenia nerek.

Antybiotyki

Antybiotyki aminoglikozydowe — leki o bezpośrednim działaniu nefrotoksycznym — cechuje mała rozpiętość między dawką leczniczą i toksyczną oraz długi okres półtrwania. Nefrotoksyczne działanie tych leków można zaobserwować, stosując nawet dawki terapeutyczne. Antybiotyki te ulegają kumulacji w komórkach nabłonka cewek nerkowych, uszkadzają błony komórkowe i uwalniają enzymy lizosomalne. Ostre uszkodzenie nerek występuje zazwyczaj po kilku dniach stosowania i przebiega z prawidłową diurezą. Uszkodzenie cewek nerkowych nasila utratę magnezu, potasu i wapnia z moczem. Nefrotoksyczność rzadziej obserwuje się

w przypadku stosowania leków raz na dobę. Dawkowanie antybiotyków aminoglikozydowych u chorych z CKD wymaga szczególnej ostrożności i ścisłego dostosowania ich dawek do GFR.

Działanie nefrotoksyczne wykazują również inne antybiotyki (patrz tab. 2). Parenteralnie stosowana wancomycyna jest nefrotoksycznym antybiotykiem silnie kumulującym się w organizmie w przypadku współwystępowania CKD. Ingram i wsp. wykazali, że stężenie w surowicy kreatyniny przekraczające $133 \mu\text{mol/l}$ przed rozpoczęciem terapii jest czynnikiem ryzyka wystąpienia działania nefrotoksycznego [2, 11].

Inhibitory konwertazy angiotensyny

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) to grupa leków o uznanym działaniu nefroprotektoryjnym. Mechanizm tego działania polega na rozszerzeniu tętniczki odprowadzającej kłębuszka nerkowego, co powoduje obniżenie ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego. Stosowane we wczesnych stadiach CKD inhibitory ACE zwalniają tempo ubytku filtracji kłębuszkowej. Natomiast zastosowane w zaawansowanym stadium CKD (GFR < $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) mogą spowodować istotne pogorszenie czynności wydalniczej nerek z powodu obniżenia ciśnienia filtracyjnego, zwłaszcza u chorych z hipowolemią (spowodowaną odwodnieniem lub stosowaniem leków moczopędnych) lub w trakcie jednoczesnego stosowania NLPZ. Wzrost o 30% stężenia kreatyniny w surowicy po włączeniu inhibitorów ACE powinien skłonić do zmniejszenia dawki leku. Jeżeli po 5–7 dniach nie obserwuje się poprawy albo GFR obniża się o 50% w stosunku do wartości wyjściowej, to lek należy odstawić. Pogorszenie funkcji nerek związane z zastosowaniem leków z tej grupy jest przeważnie odwracalne.

Nefrotoksyczność inhibitorów ACE może wynikać nie tylko z ich wpływu na hemodynamikę kłębuszka nerkowego. Mogą one również wywoływać alergiczne śródmiąższowe zapalenie nerek. Takie uszkodzenie nerek rozwija się znacznie rzadziej, ale częściej jest nieodwracalne. W badaniach epidemiologicznych stwierdzono, że inhibitory ACE są drugą — po antybiotykach aminoglikozydowych — pod względem częstości przyczyną ostrego uszkodzenia nerek, a główne czynniki ryzyka to podeszły wiek i CKD [12].

Leki moczopędne

Grupą leków o dużym zastosowaniu w leczeniu chorych z CKD są leki moczopędne. U chorych z GFR powyżej $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ stosuje się głównie diure-

tyki tiazydowe i tiazydopodobne, natomiast u chorych w 4. stadium CKD skuteczne są jedynie diuretyki pętlowe. Nefrotoksyczność leków moczopędnych jest znacznie mniejsza niż się powszechnie uważa. Mogą one pogarszać funkcję nerek pośrednio, poprzez zmniejszenie przepływu krwi przez nerki, lub bezpośrednio — wywołując nefropatię cewkowo-śródmiąższową.

Diuretyki tiazydowe stosowane w większych dawkach, podobnie jak diuretyki pętlowe, poprzez zmniejszenie wolemii i natremii, mogą prowadzić do hipowolemii i spadku przesączania kłębuszkowego. Biorąc pod uwagę wyjściowo zmniejszony nerkowy przepływ krwi u osób z CKD, można podejrzewać u nich szybsze i wyraźniejsze obniżenie GFR. Stosowanie wymienionych leków może prowadzić do wystąpienia hipokaliemii. Kilkutygodniowy niedobór potasu prowadzi do nefropatii hipokaliemicznej spowodowanej prawdopodobnie nasileniem amoniogenezy przyczyniającej się do powstania kwasicy wewnątrzkomórkowej i zaburzenia odpowiedzi komórek nabłonka na czynniki wzrostowe (insulinopodobny czynnik wzrostu 1, angiotensynę II) i cytokiny (TGF- β , chemokiny CCL2 [*C-C motif ligand 2*]), co wywołuje zwyrodnienie wodniczki nabłonka cewek, nacieki zapalne i, na dalszym etapie, zwłóknienie śródmiąższu. Skutkiem jest zaburzenie zagęszczania moczu objawiające się wielomoczem i nykturią. Hiperurykemia wklajająca terapię lekami tiazydowymi i pętlowymi może prowadzić do odkładania kryształów kwasu moczowego w nerkach i nefropatii moczanowej. Ponadto furosemid i tiazydy, niezależnie od dawki, mogą wywołać reakcję immunologiczną prowadzącą do ostrego cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek [13, 14]. Należy też pamiętać, że furosemid zwiększa nefrotoksyczność aminoglikozydów i cisplatyny [2].

Leki immunosupresyjne

Cisplatyna

Cisplatyna jest wydalana głównie z moczem w formie niezmienionej. W nerkach dochodzi do większej akumulacji cisplatyny niż w innych tkankach, co może prowadzić do bezpośredniego uszkodzenia nabłonka cewek, a także zmniejszenia perfuzji nerkowej. U wielu chorych już po kilku dniach od zastosowania chemioterapeutyku stwierdza się zmniejszenie GFR. Stosunkowo częstym powikłaniem jest ostre uszkodzenie nerek rozwijające się w mechanizmie ostrej martwicy cewek nerkowych lub mikroangiopatii zakrzepowej. U około 1/3 chorych stosujących cisplatynę rozwija się CKD [15, 16].

Cisplatyna wpływa destrukcyjnie na komórki poprzez różne mechanizmy: uszkadza DNA, mitochondria komórkowe, blokuje cykl komórkowy w fazie G2, hamuje aktywność ATP-azy, upośledza transport komórkowy, sprzyja rozwojowi stanów zapalnych, martwicy i apoptozie komórek [15, 17].

Inhibitory kalcyneuryny

Uszkodzenie nerek po zastosowaniu inhibitorów kalcyneuryny może mieć charakter ostry lub przewlekły [18]. Ostre przednerkowe uszkodzenie nerek po zastosowaniu cyklosporyny A i takrolimusu wynika z upośledzenia autoregulacji kłębuszków nerkowych, tj. obkurczenia tętniczki doprowadzającej w wyniku zaburzenia proporcji czynników wazokonstrykcyjnych do wazodylatacyjnych, pobudzenia układu renina-angiotensyna-aldosteron, wzrostu stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego. Czynniki predysponującymi są jednoczesne stosowanie NLPZ, diuretyków i odwodnienie. Ostre uszkodzenie nerek po zastosowaniu inhibitorów kalcyneuryny może wynikać również z toksycznego uszkodzenia cewek nerkowych i rozwoju ostrego cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek lub może być następstwem wywołanej lekami mikroangiopatii zakrzepowej [2, 18]. Przewlekłe cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek przebiega ze zniszczeniem cewek nerkowych, włóknieniem śródmiąższu i ogniskowym stwardnieniem kłębuszków nerkowych; charakteryzuje się nieodwracalnym zmniejszeniem GFR, nadciśnieniem tętniczym i niewielkim białkomoczem [19]. W tym przypadku zmniejszenie dawki i włączenie inhibitora ACE może hamować procesy włóknienia.

PODSUMOWANIE

Chorzy na CKD są bardziej narażeni na powikłania związane ze stosowaniem leków nefrotoksycznych. Ważne jest identyfikowanie chorych z tej grupy poprzez wykonywanie badań przesiewowych (oznaczenie stężenia kreatyniny, obliczenie eGFR, wykonanie badania ogólnego moczu). Rozpoczynając leczenie środkiem o potencjalnym działaniu nefrotoksycznym należy rozważyć, czy korzyści z tym związane istotnie przeważają nad ryzykiem pogorszenia czynności wydalniczej nerek. Podejmując decyzję o włączeniu takiego leku u chorego z CKD, trzeba zweryfikować konieczność stosowania innych leków nefrotoksycznych, dostosować dawkę nowego leku do wielkości filtracji kłębuszkowej, kontrolować stan nawodnienia i ewentualnie aktywnie nawadniać oraz systema-

tycznie kontrolować stężenie w surowicy kreatyniny. Być może, w przyszłości w monitorowaniu nefrotoksyczności leków znajdą zastosowanie inne badania, zwłaszcza wskaźników uszkodzenia nabłonka cewek nerkowych, takich jak NGAL, pozwalając na wczesne wykrycie subklinicznie przebiegających ostrych uszkodzeń nerek.

PIŚMIENNICTWO

1. Inker L.A., Levey A.S. Estimating GFR using the chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) 2009 creatinine equation: the time for change is now. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28: 1390–1396.
2. Myśliwiec M. (red.). Wielka Interna: Nefrologia. Wyd. 1. Medical Tribune Polska. Warszawa 2009:19–22.
3. Gala-Błądzińska A., Norwicz S., Grzywa M. Polekowe uszkodzenie nerek u pacjentów hospitalizowanych w Klinicznym Oddziale Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Endokrynologii Szpitala Wojewódzkiego nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie w latach 2005–2010. *Nefrol. Dial. Pol.* 2013; 17: 145–149.
4. Rutkowski B. (red.). Nefrologia i leczenie nerkozastępcze. Praktyczny przewodnik. Wyd. I. Gdańsk, Via Medica; 2013: 372
5. Sulicka J., Franczuk P., Rewiuk K. Przydatność oznaczania cystatyny C w diagnozowaniu niewydolności nerek u osób w starszym wieku. *Gerontol. Pol.* 2005; 13: 84–87.
6. Radosz A., Obuchowicz A. Potencjalne znaczenie diagnostyczne lipokaliny neutrofilowej związanej z żelatynazą. *Ann. Acad. Med. Sil.* 2013; 67: 61–66.
7. Antonowicz-Juchniewicz J., Jodkowska A., Kwiecińska D. Nefropatie wtórne w praktyce lekarza medycyny pracy. I. Nefropatie wtórne w przebiegu narażenia zawodowego. *Med. Prakt.* 2006; 57: 389–400.
8. Antonowicz-Juchniewicz J., Jodkowska A., Kwiecińska D. Nefropatie wtórne w praktyce lekarza medycyny pracy. II. Nefropatie wtórne w przebiegu stosowania środków leczniczych i diagnostycznych. *Med. Prakt.* 2006; 57: 455–468.
9. Perazella M.A. Renal vulnerability to drug toxicity. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 1275–1283.
10. Musu M., Finco G., Antonucci R. i wsp. Acute nephrotoxicity of NSAID from the foetus to the adult. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2011; 15: 1461–1472.
11. Ingram P.R., Lye D.C., Tambyah P.A. i wsp. Risk factors for nephrotoxicity associated with continuous vancomycin infusion in outpatient parenteral antibiotic therapy. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008; 62: 168–171.
12. Boiskin M.M., Marcussen N., Kjellstrand C.M. Nephrotoxicity of ACE-inhibitors: age and chronic renal failure increase the risk. *Geriatr. Nephrol. Urol.* 1995; 5: 71–77.
13. Korzeniowska K., Jabłeczka A. Leki moczopędne. *Farm Współ.* 2008; 1: 136–146.
14. Lewandowski J., Mamcarz A. (red.). Biblioteka Kardioprofilu: diuretyki. Medical Education, Warszawa 2010:75–84.
15. Ali B.H., Al Moundhri M.S. Agents ameliorating or augmenting the nephrotoxicity of cisplatin and other platinum compounds: a review of some recent research. *Food Chem. Toxicol.* 2006; 44: 1173–1183.
16. Wainford R.D., Weaver R.J., Stewart K.N., Brown P., Hawksworth G.M. Cisplatin nephrotoxicity is mediated by gamma glutamyltranspeptidase, not via a C-S lyase governed biotransformation pathway. *Toxicology* 2008; 249: 184–193.
17. Chirino Y.I., Pedraza-Chaverri J. Role of oxidative and nitrosative stress in cisplatin-induced nephrotoxicity. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2009; 61: 223–242.
18. Naesens M., Kuypers D.R., Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 481–508.
19. Nankivell B.J., Borrows R.J., Fung C.L. i wsp. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 2326–2333.