

**PRZEGLĄD LEKÓW O DZIAŁANIU NEFROTOKSYCZNYM - REVIEW
OF NEPHROTOXIC DRUGS.**

praca pogładowa

Specjalizacja z Farmacji Klinicznej

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Autor:

Karolina Kałuża

Spis treści

1. Wstęp	3
2. Definicja nefrotoksyczności	4
3. Czynniki ryzyka nefrotoksyczności	4
4. Mechanizmy uszkodzenia nerek	5
5. Wskaźniki niewydolności nerek	5
5.1 GFR	6
5.2 Stężenie kreatyniny	6
5.3 Stężenie cystatyny C	7
5.4 Stężenie lipokainy	7
5.5 Enzymuria	7
5.6 Parametry moczu	7
6. Leki o wysokim ryzyku działania nefrotoksycznego	8
6.1 NLPZ	8
6.2 Inhibitory kalcyneuryny	10
6.3 Paracetamol	11
6.4 Antybiotyki aminoglikozydowe	11
6.5 Wankomycyna	12
6.6 Teikoplanina	12
6.7 Daptomycyna	13
6.8 Kolistyna	13
6.9 Tenofowir	13
6.10 Inhibitory proteazy HIV	14
6.11 Jodowe i niejodowe środki kontrastowe	14
6.12 Inhibitory pompy protonowej	14
6.13 Sole litu	15
6.14 Karbamazepina i kwas walproinowy	15
6.15 Leki moczopędne	16
6.16 Tetracykliny	16
6.17 Sulfonamidy	16
6.18 Amfoterycyna B	17
6.19 Leki przeciwgruźlicze	17
6.20 Bisfosfoniany	18
6.21 Fluorochinolony	18
6.22 Nitrofurantoina	18
6.23 Erytromycyna	19
6.24 Pentamidyna	19

6.25Mesalazyna.....	19
6.26Penicylamina i sole złota.....	19
6.27Inhibitory konwertazy angiotensyny.....	19
6.28Leki o działaniu przeciwnowotworowym.....	20
6.29Uropatia zaporowa	20
7.Zapobieganie nefrotoksyczności.....	21
BIBLIOGRAFIA	22

1. Wstęp

Celem poniższej pracy pogładowej jest zebranie informacji na temat polekowej nefrotoksyczności. Moim zadaniem jest przedstawienie przykładów leków, których stosowanie obarczone jest wysokim ryzykiem wystąpienia uszkodzenia nerek. Przedstawię różne mechanizmy działania nefrotoksycznego leków oraz kilka rad dzięki, którym można uniknąć lub przynajmniej zminimalizować prawdopodobieństwo wystąpienia efektu nefrotoksycznego.

Słowa kluczowe: nefrotoksyczność, nefropatia polekowa, nerka analgetyczna, markery zaburzenia funkcji nerek.

Wykaz użytych skrótów:

NLPZ – Niesteroidowe leki przeciwzapalne

IACE – Inhibitory konwertazy angiotensyny

GFR – Wskaźnik filtracji kłębuszkowej

PGI₂ – Prostaglandyna I₂

AKI – Ostre uszkodzenie nerek

TDF – Disoproksyl tenofowiru

FSGS – Ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych

2. Definicja nefrotoksyczności

Nerki są poza wątrobą jednym z najbardziej narażonych narządów na szkodliwe działanie leków. Wrażliwość nerek na nefrotoksyczne działanie leku spowodowana jest dużym przepływem krwi przez ten organ, obecnością wielu procesów metabolicznych

zachodzących w nich oraz dużą powierzchnią kontaktu z lekiem i jego metabolitami. Dzieje się tak ponieważ znaczna większość leków usuwanych jest właśnie przez nerki. Dawka leków usuwanych głównie drogą nerkową musi być indywidualnie dopasowana u osób z zaburzeniami wydolności nerek i obniżonym wskaźnikiem GFR. Niektóre leki u osób z niewydolnością nerek są wręcz przeciwwskazane.

Nefrotoksyczność to szkodliwy wpływ niektórych substancji w tym leków i suplementów diety na komórki nerek. Dysfunkcje nerek możemy podzielić na te, które dotyczą kłębuszków nerkowych tj. tzw. glomerulopatie oraz dotyczące cewek nerkowych – tubulopatie. Leki mogą wywoływać efekt nefrotoksyczny na nerki w sposób pośredni poprzez zmniejszenie filtracji kłębuszkowej lub bezpośredni na drodze uszkodzenia komórek nerkowych, cewek, kanalików i naczyń krwionośnych. Siła działania nefrotoksycznego często zależna jest od dawki leku. Mechanizm działania nefrotoksycznego leków jest bardzo zróżnicowany, w przypadku niektórych nawet nie jest do końca jeszcze odkryty. [1] [2] [3]

3. Czynniki ryzyka nefrotoksyczności

Wyróżniamy trzy grupy czynników sprzyjających polekowemu uszkodzeniu nerek (ang. Factors facilitating drug – related kidney damage): czynniki zależne od chorego, zależne od leku i wynikające z interakcji lekowych. [4]

Cechy pacjenta sprzyjające większemu ryzyku wywołania przez lek nefrotoksycznego działania to starszy wiek, obecność pierwotnego schorzenia prowadzącego do uszkodzenia nerek, choroby przebiegające z retencją sodu, stan odwodnienia, kwasica, utrata magnezu i potasu z organizmu, hiperurykemia, sepsa, wstrząs, przeczepiona nerka, niedrożności w drogach nerkowych. [4]

Cechy leku, które mogą przyczynić się do wystąpienia działania nefrotoksycznego to: wielkość dawki, czas stosowania, droga podania, częstotliwość terapii oraz potencjalna swoista nefrotoksyczność leku. [4]

Stosowanie kilku leków o działaniu nefrotoksycznym generuje większe ryzyko uszkodzenia nerek. Przykładem może być połączenie NLPZ, IACE i leku

moczopędnego. W wyniku interakcji lekowej tzw. tripple whammy dochodzi często do uszkodzenia nerek. [4]

4. Mechanizmy uszkodzenia nerek

Uszkodzenie nerek może mieć postać ostrej niewydolności nerek, zespołu nerczykowego lub przewlekłej niewydolności nerek.

Ostra niewydolności nerek spowodowana jest bezpośrednim wpływem nefrotoksyny na komórkę, co doprowadza do toksycznej martwicy cewek nerkowych lub śródmiąższowego zapalenia nerek, niedokrwieniem nerki lub niedrożnością nerki – krystalurią, mioglobinurią lub hemoglobinurią. [4]

Przyczyną powstania zespołu nerczykowego jest uwolnienie antygenów, które prowadzą do utworzenia tzw. depozytów immunologicznych znajdujących się w błonie podstawnej kłębuszka nerkowego lub zachwianie równowagi immunoregulatorowej. [4]

Przewlekła niewydolność nerek powstaje w wyniku długotrwałego zażywania niektórych leków lub substancji. Długotrwała kuracja lekami o dużym ryzyku nefrotoksyczności doprowadza do utworzenia w kanalikach nerkowych nacieków komórkowych, zwłóknień lub martwicy brodawek nerkowych i zaniku cewek nerkowych. [4]

5. Wskaźniki niewydolności nerek

5.1 GFR

Istnieje kilka wskaźników za pomocą których lekarz może ocenić funkcję nerek. Najważniejszym i zarazem najczęściej wykorzystywanym parametrem jest GFR (Glomerular filtration rate) czyli współczynnik filtracji kłębuszkowej. [4]

Na podstawie wartości wskaźnika GFR można określić 5 stadiów przewlekłej choroby nerek:

- stadium 1 – GFR powyżej 90ml/min/1,73m²

- stadium 2 – GFR od 60 do 90 ml/min/1,73m²
- stadium 3 – GFR od 30 do 59 ml/min/1,73m²
- stadium 4 – GFR od 15 do 29 ml/min/1,73m²
- stadium 5 – GFR poniżej 15ml/min/1,73m²

Wartość GFR pozwala również określić stopień niewydolności nerek, dlatego na tej podstawie wyróżniamy:

- łagodną niewydolność nerek, gdy GFR ma wartość od 20 do 50 ml/min/1,73m²
- umiarkowaną niewydolność nerek, gdy GFR ma wartość od 10 do 20 ml/min/1,73m²
- ciężką niewydolność nerek, gdy GFR ma wartość poniżej 10 ml/min/1,73m² [4]

5.2 Stężenie kreatyniny

Kolejnym parametrem służącym do oceny funkcji nerek jest stężenie kreatyniny w surowicy. Nie jest to parametr idealny, ponieważ podwyższony poziom stężenia kreatyniny pojawia się dopiero wtedy gdy większość tj. około 60% nefronów jest już uszkodzonych. [4]

5.3 Stężenie cystatyny C

Na uwagę jako wskaźnik oceny niewydolności nerek zasługuje również białko - cystatyna C. Jest to marker bardziej czuły niż kreatynina. W porównaniu do stężenia kreatyniny, poziom cystatyny C nie zależy od wieku, płci i masy mięśniowej. Podobnie jak kreatynina, podwyższony poziom białka cystatyny C jest wykrywany dopiero po uszkodzeniu około 60% wszystkich nefronów. Metoda oznaczenia stężenia tego białka nie należy do prostych i jest obarczona ryzykiem błędu, dlatego stosowana jest rzadko. [4]

5.4 Stężenie lipokaliny

Stosunkowo nowym wskaźnikiem oceniającym funkcję nerek jest lipokalina (NGAL, Neutrophil – gelatinase associated lipocalin). Jest to tzw. marker morfologiczny. Wzrost stężenia tego białka w surowicy krwi lub w moczu obserwowany jest już nawet 2 godziny od wystąpienia bodźca uszkadzającego, np. leku o potencjalnym działaniu nefrotoksycznym. Jedynym ograniczeniem w zastosowaniu tego markera jest to że występuje on nie tylko po zadziałaniu czynnika nefrotoksycznego ale również w takich stanach jak: zapalenie, zakażenia układu moczowego oraz niektóre nowotwory. [4]

5.5 Enzymuria

Kolejnym czynnikiem, którego obecność świadczy o uszkodzeniu nerek jest enzymuria. Jest to zjawisko polegające na zwiększonym wydalaniu tzw. enzymów rąbka szczoteczkowego czyli: gamma – glutamylotranspeptydazy i alanino – aminopeptydazy. [4]

5.6 Parametry moczu

Ponadto wskaźnikami uszkodzenia nerek są również: glukozuria, aminoacyduria, mniejszy ciężar właściwy moczu, któremu towarzyszy wielomocz (co świadczy o nieprawidłowym zagęszczaniu moczu), osad w moczu zawierający liczne wałeczki nabłonkowe i/lub krwinki, białkomocz oraz wzrost wydalania B2 – makroglobuliny. [4]

6. Leki o wysokim ryzyku działania nefrotoksycznego

Do grup leków szczególnie obarczonych wysokim prawdopodobieństwem powodowania działania nefrotoksycznego zaliczamy: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), paracetamol, tetracykliny, wankomycynę, antybiotyki aminoglikozydowe, sulfonamidy, niektóre leki przeciwdrgawkowe, niektóre leki przeciwwirusowe, leki przeciwgruźlicze, amfoterycynę B, pamidronian, środki kontrastowe, diuretyki, inhibitory kalcyneuryny, lit, inhibitory pompy protonowej, bisfosfoniany oraz cisplatynę.

6.1 NLPZ

Temat nefrotoksyczności NLPZ ze względu na ich powszechność stosowania i stosunkowo łatwą dostępność jest niezwykle ważny. Mechanizm tych leków polega na hamowaniu przemiany kwasu arachidonowego w takie związki jak prostaglandyny, prostacykliny i tromboksany. Blokowanie mechanizmu wytwarzania prostaglandyn wywołuje w nerkach niekorzystny efekt polegający na zmniejszeniu wytwarzania prostaglandyn typu PGI₂. Obniżony poziom PGI₂ powoduje upośledzenie rozkurczu tętniczki doprowadzającej kłębuszka nerkowego co prowadzi do zmniejszenia przepływu kłębuszkowego. Obniżony poziom PGI₂ w rdzeniu nerki powoduje zwiększenie retencji sodu i wody, co jest przyczyną wzrostu ciśnienia tętniczego i uszkodzenia naczyń wewnątrznerkowych. Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą być przyczyną ostrego niebakteryjnego śródmiąższowego zapalenia nerek, martwicy brodawek nerkowych, zespołu nerczycowego, przewlekłej choroby nerek, submikroskopowego kłębuszkowego zapalenia nerek oraz nefropatii błoniastej. [1] Do grup szczególnego ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności nerek po zastosowaniu NLPZ zaliczamy: osoby starsze, których dotyczy zjawisko wielochorobowości, polipragmazji i wielolekowości oraz małe dzieci, u których stan nawodnienia organizmu przy obniżaniu gorączki często nie jest monitorowany. Czynnikiemai predysponującymi do wystąpienia działania nefrotoksycznego jest również długotrwałe stosowanie NLPZ, istniejące choroby nerek, obecność chorób predysponujących do wystąpienia uszkodzenia nerek takich jak: nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, miażdżyca naczyń oraz cukrzyca typu I lub II, równoczesne stosowanie kilku NLPZ, stosowanie NLPZ i innego leku o działaniu nefrotoksycznym. [6] Stosowanie NLPZ w sposób przewlekły lub równoczesne stosowanie połączenia NLPZ i paracetamolu, kilku

NLPZ lub połączeń NLPZ z kofeiną, kodeiną zwiększa ryzyko wystąpienia tzw. nefropatii analgetycznej (Analgesic nephropathy, „nerka fenacetynowa”). Ten typ nefropatii stanowi zaledwie 1 – 5 % wszystkich przypadków przewlekłej niewydolności nerek. Wyróżniamy dwie grupy osób, które w sposób szczególny są podatne na wystąpienie nefropatii analgetycznej. Pierwszą grupą są osoby starsze u których występują zmiany w farmakokinetyce leku takie jak: obniżony poziom albuminy, obniżona zawartość całkowitej wody w organizmie oraz obniżony metabolizm wątrobowy. Wszystkie te zmiany prowadzą do zwiększenia stężenia leku w organizmie i wzrostu toksyczności leku. Drugą grupą pacjentów szczególnie narażonych na uszkodzenie nerek po zastosowaniu NLPZ są osoby z nieujawnioną chorobą nerek. Szacuje się, że u około 30% z nich wystąpi zaburzenie czynności nerek. [5] Nefropatia analgetyczna w początkowym okresie przebiega skąpoobjawowo. Pierwszym objawem są ewidentne zaburzenia na poziomie zakwaszenia i zagęszczenia moczu, kwinkomocz, krwimocz i objawy kolki nerkowej spowodowane martwicą brodawek nerkowych. Pozostałe objawy to tzw. jałowy ropomocz, obrzęki, hiponatremia, hiperkaliemia, nadciśnienie tętnicze i niedokrwistość hemolityczna. Ryzyko wystąpienia nefropatii analgetycznej jest tym większe im większa jest dawka NLPZ oraz dłuższy czas jego stosowania. [3]

W tabeli przedstawiono przykłady zaburzeń nerkowych wywołanych przez interakcje NLPZ z innymi lekami. [7]

Lek 1	Lek 2	Skutek interakcji
NLPZ	Diuretyk pętlowy	hipernatremia
NLPZ	Diuretyk oszczędzający potas	hiperkaliemia
NLPZ	I-ACE i/lub ARB + diuretyk	zmniejszenie napływu krwi do kłębuszków nerkowych oraz duże ryzyko ostrej niewydolności nerek

Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek należy stosować możliwie małe dawki NLPZ, przez możliwie krótki okres. U osób z podwyższonym ryzykiem wystąpienia nefrotoksyczności powinno się zalecić NLPZ o krótkim t_{1/2} lub

tw. NLPZ oszczędzające nerki, czyli nabumeton lub sulindak. [7] Największe ryzyko wystąpienia uszkodzenia nerek obserwuje się po zastosowaniu NLPZ hamujących COX – 1, czyli: kwasu acetylosalicylowego, ketoprofenu, indometacyny, acemetacyny i piroksykanu. U osób obciążonych czynnikiem ryzyka uszkodzenia nerek nie należy stosować ww leków oraz NLPZ o długim t_{1/2} i form o przedłużonym uwalnianiu. W przypadku silnego, nieustępującego bólu należy zastosować połączenie NLPZ z metamizolem, ewentualnie paracetamolem lub opioidem. Przeciwwskazane jest równoczesne zastosowanie dwóch leków z grupy NLPZ ponieważ podniesienie skuteczności jest w tym przypadku wątpliwe, za to występuje znaczne zwiększenie ryzyka działań niepożądanych w tym nefrotoksyczności. Korzystne jest również zastosowanie enancjomerów – np. deksketoprofenu, co umożliwia zastosowanie mniejszej ale skutecznej dawki leku, przy równocześnie mniejszym ryzyku wystąpienia niepożądanych działań. [8]

6.2 Inhibitory kalcyneuryny

Inhibitory kalcyneuryny (CNI – Calcineurin inhibitors) również mogą wywoływać działanie nefrotoksyczne, na każdym etapie terapii. Działanie to ma charakter ostry lub może prowadzić do nieodwracalnego i przewlekłego uszkodzenia nerek. Osoby po przeszczepie nerki lub innych narządów mięsaszowych są w szczególności narażone na działanie nefrotoksyczne leków z tej grupy. Cyklosporyna wykazuje większe działanie nefrotoksyczne niż takrolimus. CNI powodują pobudzenie układu renina – angiotensyna – aldosteron oraz nadmierną ekspresję kotransportera Na⁺K⁺2Cl⁻, dlatego jeśli nie ma przeciwwskazań, to terapii CNI może towarzyszyć podawanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (IACE – angiotensyn – enzyme inhibitors) lub diuretyków tiazydowych. [1]

6.3 Paracetamol

W przeprowadzanych badaniach zauważono również zależność pomiędzy stosowaniem paracetamolu a zwiększonym ryzykiem uszkodzenia nerek.

Prawdopodobnie jest to spowodowane wydzielaniem wolnych rodników co prowadzi do ostrej nekrozy kanalików nerkowych. Przewlekłe stosowanie acetaminofenu może powodować martwicę brodawek nerkowych. [1]

6.4 Antybiotyki aminoglikozydowe

Nefrotoksyczność dotyczy również bardzo znanej grupy antybiotyków, jakimi są aminoglikozydy. Znalazły one zastosowanie w poważnych zakażeniach bakteriami Gram – ujemnymi i Gram – dodatnimi takimi jak: gruźlica, tularemia, dżuma, infekcje płuc wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa* u osób chorujących na mukowiscydozę. Mechanizm działania tych antybiotyków polega na łączeniu się ze ścianą bakteryjną, zwiększeniu przepuszczalności zewnętrznej błony bakteryjnej, wnikięciu do komórki bakteryjnej, połączeniu z podjednostką 30S rybosomów, co doprowadza do błędnego odczytu informacji genetycznej, wyprodukowania nieprawidłowych białek bakteryjnych i apoptozy komórki bakterii. Pomimo dużej skuteczności aminoglikozydów, wykazują one często działanie nefrotoksyczne. Działanie to spowodowane jest kumulacją 5% dawki antybiotyku w komórkach nabłonka kanalików proksymalnych w korze nerki. Cząsteczki leku gromadzą się w lizosomach, aparacie Golgiego, siateczce śródplazmatycznej i cytoplazmie. Ich oddziaływanie na mitochondria doprowadza do apoptozy komórki w wyniku stresu oksydacyjnego. Objawami nefrotoksyczności aminoglikozydów jest wielomocz, glukozuria, zaburzenia elektrolitowe, proteinuria, aminoacyduria oraz wzrost mocznika i kreatyniny w osoczu. [1]

6.5 Wankomycyna

Kolejnym antybiotykiem o działaniu nefrotoksycznym jest wankomycyna. Należy ona do grupy antybiotyków glikopeptydowych. Wankomycyna stosowana jest w zakażeniach drobnoustrojami Gram – dodatnimi oraz jest lekiem z wyboru w zakażeniach wywołanych przez metycylinooporny *Staphylococcus Aureus* (MRSA, Methicillin – resistant *Staphylococcus aureus*). Mechanizm jej działania polega na hamowaniu syntezy ściany komórkowej bakterii poprzez tworzenie kompleksu z

fragmentem D – alanylo – D – alaninowym. Ryzyko nefrotoksyczności podczas stosowania wankomycyny rośnie u osób starszych, otyłych lub zażywających inne leki o działaniu nefrotoksycznym. Mechanizm działania nefrotoksycznego nie jest jeszcze w pełni poznany, ale uważa się że jest on związany z wpływem na mitochondria i spowodowaniem apoptozy komórek w wyniku stresu oksydacyjnego. [1] Do działań niepożądanych po zastosowaniu wankomycyny zaliczamy nie tylko zaburzenie czynności nerek, ale również zapalenie żył, reakcje rzekomoalergiczne, zespół czerwonego człowieka (RMS – Red Man Syndrome) oraz ototoksyczność. Działanie nefrotoksyczne występuje o wiele częściej u osób po 60 roku życia - ze względu na zmiany w farmakokinetyce tego leku u osób starszych tj. wydłużenie $t_{1/2}$ z 4 – 8 h do 150 – 250 h lek ten jest kumulowany w organizmie. Aby ograniczyć ryzyko uszkodzenia nerek zaleca się prowadzenie terapii monitorowanej stężeniem leku. [7]

6.6 Teikoplanina

Teikoplanina – nowsza pochodna wankomycyny, jest również antybiotykiem, po podaniu którego zaobserwowano rzadkie występowanie niewydolności nerek. Jej czas biologicznego rozpadu wynosi od 100 do 170 h. Wiąże się z białkami osocza w 90% i wydalana jest głównie przez nerki. Ponadto powoduje takie działania niepożądane jak: odczyny alergiczne, RMS (rzadziej niż w przypadku wankomycyny), zespół DRESS (podrażnienie skóry, gorączka, eozynofilia i powiększone węzły chłonne) oraz ototoksyczność (szumy uszne, a nawet głuchota). [7]

6.7 Daptomycyna

Kolejny antybiotyk – daptomycyna – oprócz zakażeń grzybiczych, bólu brzucha i kończyn, nudności – może powodować cewkowo – śródmiąższowe zapalenie nerek, które objawia się bólem okolicy lędźwiowej, gorączką, wysypką oraz skąpomoczem, białkomoczem, kwinkomoczem i leukocyturią. Wystąpienie ciężkiego zaburzenia czynności nerek jest podstawą do odstawienia leku i może zwiększać ryzyko miopatii. [7]

6.8 Kolistyna

Zauważono że u około 30% osób w starszym wieku lub obciążonych zaburzeniami czynności nerek może wystąpić AKI po podaniu kolistyny. Kolistyna jest antybiotykiem stosowanym drogą dożylną, domięśniową a u osób z mukowiscydozą – w postaci inhalacji. Prolek – kolistymetat sodowy – jest wydalany w 80% drogą nerkową, z kolei czynna kolistyna może być wydalana poprzez inne drogi. [7]

6.9 Tenofowir

Kolejnym przykładem leku o działaniu nefrotoksycznym jest tenofowir (TDF) – lek o działaniu przeciwwirusowym. Jego mechanizm działania polega na hamowaniu aktywności odwrotnej transkryptazy. Stosowany jest w leczeniu HIV i HBV. Zauważono, że długotrwałe stosowanie TDF wywoływało u 15% osób działanie nefrotoksyczne, doprowadzając do ostrej martwicy kanalików, ostrego uszkodzenia kanalików nerkowych i zespołu Fanconiego. Nefrotoksyczność inhibitorów odwrotnej transkryptazy tj. tenofowiru, adenofowiru i cidofowiru spowodowana jest ich kumulacją w komórkach kanalików proksymalnych nerki co prowadzi do ich uszkodzenia. Przypuszcza się również, iż TDF uszkadza mitochondria komórek nerki. Obecnie dizoproksyl tenofowiru (TDF) jest często zastępowany przez alafenamid tenofowiru (TAF), który różni się tym od TDF, że jest aktywowany dopiero wewnątrz komórki docelowej, dzięki temu osiąga o 90% mniejsze stężenie w osoczu, przez co zmniejsza ekspozycję nerek na jego działanie. U pacjentów stosujących TAF zaobserwowano podobną skuteczności działania oraz znacznie mniej działań niepożądanych. [1]

6.10 Inhibitory proteazy HIV

Inhibitory proteazy HIV również mogą być przyczyną uszkodzenia nerek. Ich mechanizm działania polega na hamowaniu enzymu – proteazy HIV, co powoduje hamowanie tworzenia wirionów i zamknięcie cyklu replikacyjnego. Indinawir, lopinawir, azatanawir oraz rytonawir mogą powodować tworzenie kamieni nerkowych i śródmiąższowe zapalenie nerek. [1]

6.11 Jodowe i niejodowe środki kontrastowe

Nefropatia kontrastowa jest zjawiskiem występującym po podaniu jodowych środków kontrastowych. Prawdopodobieństwo tego działania niepożądanego wynosi około 24% i dotyczy szczególnie osób obciążonymi chorobami nerek lub cukrzycą. Nefropatia kontrastowa ma charakter odwracalny i zależy od dawki oraz rodzaju podanego kontrastu. Objawem działania nefrotoksycznego tych środków jest zwiększenie poziomu kreatyniny w osoczu krwi w ciągu 72 godzin od podania. Niejodowe środki kontrastowe również wykazują działanie nefrotoksyczne, o nie do końca poznanej etiologii. Do działań zapobiegających działaniu nefrotoksycznemu środków kontrastujących można zaliczyć: unikanie zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej, odpowiednie nawodnienie pacjenta 0,9% chlorkiem sodu lub wodorowęglanem sodu, odstawienie leków o działaniu nefrotoksycznym, zastosowanie najmniejszej objętości środka kontrastującego oraz identyfikacja tzw. pacjentów wysokiego ryzyka. [1]

6.12 Inhibitory pompy protonowej

Istnieją dowody naukowe, na to że inhibitory pompy protonowej również wykazują działanie nefrotoksyczne. W wielu badaniach zaznacza się, że mechanizm uszkodzenia komórki nerkowej przez IPP nie jest do końca poznany, ale prawdopodobnie polega na negatywnym oddziaływaniu na mitochondria komórkowe, wywołaniu stresu oksydacyjnego i doprowadzeniu do apoptozy komórki nerkowej. Prawdopodobieństwo wystąpienia nefrotoksycznego działania uzależnione jest od podawanej dawki i czasu przyjmowania leku z tej grupy. [1]

6.13 Sole litu

Ważnym lekiem, który ma działanie nefrotoksyczne jest też Lit. Jest on stosowany w afektywnej chorobie dwubiegunowej oraz w depresji. Należy do grupy tzw. stabilizatorów nastroju. Jego mechanizm działania polega na wpływie na transport jonów sodu w komórkach mięśniowych, na oddziaływaniu na metabolizm neuroprzekazników, na hamowaniu monofosfatazy inozytolu, I – fosfatazy polifosforanu inozytolu i kinazy glikogenu 3 oraz zmniejszaniu ekspresji hydroksylazy tryptofanowej 2. Związki litu mogą powodować nefrogenną moczówkę prostą, przewlekłą chorobę nerek oraz schyłkową niewydolność nerek. [2]

6.14 Karbamazepina i kwas walproinowy

Powszechnie stosowane leki przeciwdrgawkowe również mogą być przyczyną uszkodzenia nerek. Nefrotoksyczność dotyczy głównie przyjmowania karbamazepiny i kwasu walproinowego. Mechanizm działania karbamazepiny polega na blokowaniu kanałów sodowych w komórkach nerwowych. Kwas walproinowy powoduje zwiększenie syntezy i uwalniania kwasu gamma – aminomasłowego (GABA) i glutaminianu oraz blokowanie kanałów jonowych w komórkach nerwowych. Markerem toksycznego działania tych leków przeciwpadaczkowych jest nadmiar wydzielania z moczem N – acetylo – beta – D – glukozaminidazy (NAG). Mechanizm uszkodzenia nerek polega na wywołaniu przez leki stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego oraz zwłóknienia. Karbamazepina i kwas walproinowy mogą doprowadzić do ostrego ziarniniakowego śródmiąższowego zapalenia nerek, zespołu Fanconiego oraz ostrej niewydolności nerek. [2]

6.15 Leki moczopędne

Stosowanie diuretyków również może być przyczyną uszkodzenia nerek oraz hipowolemii i hipotonii. Mechanizm szkodliwego wpływu diuretyków na nerki polega na: zmniejszeniu ukrwienia nerek i filtracji kłębuszkowej, pobudzeniu układu renina – angiotensyna – aldosteron, prowadzi to do zwężenia naczyń krwionośnych, uszkodzenia cewek nerkowych oraz ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek i obniżenia GFR. Ryzyko wystąpienia nefrotoksyczności rośnie gdy podajemy diuretyk łącznie z cefalosporynami I i II generacji aminoglikozydami lub wspomnianymi NLPZ. [2]

6.16 Tetracykliny

Tetracykliny to grupa antybiotyków u których również występuje ryzyko nefrotoksyczności. Do grupy tej zaliczamy tetracyklinę, doksycyklinę, minocyklinę i tygecyklinę. Antybiotyki te są skuteczne w leczeniu zakażeń zarówno bakteriami Gram – dodatnimi jak i Gram – ujemnymi oraz pierwotniakami. Wykazują działanie bakteriostatyczne, polegające na hamowaniu syntezy białek niezbędnych do rozwoju drobnoustrojów oraz bakteriobójcze i przeciwzapalne. Ich stosowanie może doprowadzić do ziarniniakowego śródmiąższowego zapalenia nerek. Mechanizm działania nefrotoksycznego tetracyklin prawdopodobnie polega na wywołaniu przez nie reakcji immunologicznej. [2]

6.17 Sulfonamidy

Leczenie chorób infekcyjnych sulfonamidami również jest obarczone ryzykiem występowania działania nefrotoksycznego. Mechanizm ich działania polega na konkurencyjnym antagonizmie z kwasem p – aminobenzoowym (PABA), co prowadzi do zahamowania syntezy kwasu tetrahydrofoliowego, który jest niezbędny do syntezy puryn i pirymidyn. W badaniach potwierdzono również, iż sulfonamidy mogą być alternatywnymi substratami dla syntazy dihydropteronianowej (DHPS), co powoduje wytworzenie nieprawidłowych produktów, co wpływa na zablokowanie namnażania się bakterii. Ze względu na to, że sulfonamidy są wydalane przez nerki, osiągają w nerkach wysokie stężenie i tworzą związki nierozpuszczalne – są one

powodem krystalizacji w nerkach kamieni nerkowych. Nefrotoksyczność sulfonamidów polega również na wywołaniu odpowiedzi immunologicznej. [2]

6.18 Amfoterycyna B

Jeden z leków przeciwgrzybiczych – amfoterycyna B jest również przyczyną nefrotoksycznego działania. Jest to antybiotyk polienowy, którego mechanizm działania polega na łączeniu się ze składnikiem błony komórkowej grzybów – ergosterolem, to prowadzi do tworzenia się porów, zwiększenia jej przepuszczalności i apoptozy komórki grzyba. Wyróżniamy kilka form amfoterycyny B – dezoksycholan amfoterycyny (d – AmB, Amphotericin B deoxycholate), liposomalną amfoterycynę B (L – AmB, Liposomal amphotericin B), zawiesiny koloidalne amfoterycyny B (ABCD, Colloidal dispersion of amphotericin B) oraz tzw. kompleksy lipidowe (ABLCL, Amphotericin B lipid complex). Najmniejszą nefrotoksycznością charakteryzuje się forma L – AmB, co jest spowodowane tym, że duże cząsteczki zawierające amfoterycynę B upakowaną w lizosomy, nie ulegają filtracji kłębuszkowej. Mechanizm działania nefrotoksycznego amfoterycyny B polega na łączeniu się z cholesterolem na powierzchni błon komórkowych mięśni gładkich. Powstają kanały, przez które przepływa sód – następuje depolaryzacja komórki i otwarcie kanałów wapniowych. Towarzyszy temu skurcz naczyń w wyniku oddziaływania substancji wazoaktywnych utworzonych podczas metabolizmu kwasu arachidonowego. Amfoterycyna B powoduje zmniejszenie przepływu krwi przez nerki, obniżenie filtracji nerkowej, niedokrwienie i hipokaliemię. [2]

6.19 Leki przeciwgruźlicze

Leki przeciwgruźlicze takie jak: ryfampicyna, izoniazyd i etambutol są niekiedy przyczyną ostrego uszkodzenia nerek (AKI, Acute kidney injury). Mechanizm działania tych trzech leków jest bardzo różny. Ryfampicyna powoduje zahamowanie enzymu polimerazy RNA. Isoniazyd hamuje syntezę kwasu mykolowego, który jest składnikiem ściany komórkowej prątki. Etambutol hamuje enzym transferazę

arabinozylową, która uczestniczy w tworzeniu ściany komórki prątki. Prawdopodobnie przyczyną działania nefrotoksycznego tych leków jest wywołanie stresu oksydacyjnego w komórce, co prowadzi do jej szybkiej apoptozy. [2]

6.20 Bisfosfoniany

Bisfosfoniany – leki stosowane w osteoporozie, w raku piersi, szpiczaku mnogim oraz hiperkalcemii związanej z rakiem prostaty, również mogą być przyczyną nefrotoksyczności. Nefrotoksyczność dotyczy głównie form podawanych drogą dożylną tj. pamidronianu i zolendronianu. Mechanizm nefrotoksycznego działania polega na wytrąceniu nierozpuszczalnych form tych leków w postaci soli wapnia w cewkach nerkowych, co prowadzi do ogniskowego segmentowego stwardnienia kłębuszków nerkowych (FSGS, Focal segmental glomerulosclerosis). [2]

6.21 Fluorochinolony

Do leków o działaniu nefrotoksycznym można też zaliczyć fluorochinolony. Mechanizm ich bakteriobójczego działania polega na bezpośrednim hamowaniu replikacji DNA komórki bakteryjnej. Dzieje się tak na drodze inhibicji dwóch enzymów niezbędnych bakterii do tworzenia nici DNA: gyrazy DNA i topoizomerazy IV. Mogą one bezpośrednio uszkadzać cewki nerkowe. Terapia fluorochinolonami jest obarczona ryzykiem wystąpienia ostrej martwicy cewek z towarzyszącym ostrym śródmiąższowym zapaleniem nerek. [4]

6.22 Nitrofurantoina

Również nitrofurantoina – popularny lek stosowany w zakażeniach dróg moczowych, może być przyczyną ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek. [4]

6.23 Erytromycyna

Zastosowanie antybiotyku makrolidowego wiąże się z tzw. późnym ostrym śródmiąższowym zapaleniem nerek. [4]

6.24 Pentamidyna

U osób leczonych pentamidyną – w przebiegu zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis carinii* zaobserwowano częste występowanie uszkodzenia nerek. Ostrej niewydolności nerek wywołaną stosowaniem pentamidyny towarzyszy zwykle hipoglikemia, hipomagnezemia i hipokaliemia. [4]

6.25 Mesalazyna

Zauważono, że również mesalazyna może być przyczyną późnego śródmiąższowego zapalenia nerek. [4]

6.26 Penicylamina i sole złota

U osób z antygenami zgodności tkankowej HLA DR3 i HLA B8 zastosowanie penicylaminy lub soli złota wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia białkomoczu, nefropatii błoniastej, zespołu nerczykowego oraz przewlekłej niewydolności nerek. [4]

6.27 Inhibitory konwertazy angiotensyny

Niezwykle popularna grupa leków obniżających ciśnienie krwi – inhibitorów konwertazy angiotensyny, również odpowiada za występowanie przypadków ostrej przejściowej niewydolności nerek. Ryzyko wystąpienia tego zaburzenia jest większe u osób ze zwężeniem tętnic nerkowych. Podanie IACE we wczesnym stadium przewlekłej niewydolności nerek powoduje rozkurcz tętniczki odprowadzającej

kłębuszka nerkowego i obniżenie ciśnienia wewnątrzkiłębuszkowego. Zwalnia to przebieg niewydolności nerek. Zastosowanie IACE w zaawansowanym stadium przewlekłej niewydolności nerek powoduje znaczne zaburzenie czynności nerek. Kaptopryl należący do tej grupy leków może powodować w dużych dawkach tj. 150mg na dobę nefropatię błoniastą. [3] [4]

6.28 Lek o działaniu przeciwnowotworowym

Terapia niektórymi lekami o działaniu przeciwnowotworowym jest również obciążona działaniem nefrotoksycznym. Lekiem nefrotoksycznym stosowanym w onkologii jest cisplatyna, która powodując zaburzenia w mitochondriach komórek nerkowych doprowadza do uszkodzenia nerek polegającego na upośledzeniu procesu zagęszczania moczu. U pacjentów występuje poliuria, hipomagnezemia, hipokalcemia oraz hipokaliemia. Aby zapobiec ryzyku nefrotoksyczności, podczas terapii cisplatyną chory musi być dobrze nawodniony. Kolejnym lekiem stosowanym w onkologii ale również w reumatologii jest metotreksat. Terapia tym lekiem może doprowadzić do niedrożności cewek nerkowych i martwicy kanalików proksymalnych. Wysokie dawki interleukiny – 2 lub połączenie interleukiny – 2 z NLPZ u 90% pacjentów jest powodem niewydolności nerek. [4]

6.29 Uropatia zaporowa

Stosowanie niektórych leków może doprowadzić do zjawiska tzw. uropatii zaporowej. Wyróżniamy trzy przyczyny uszkodzenia cewek nerkowych, kielichów lub moczowodów: w wyniku rabdomiolizy (ryfampicyna, statyny i fibraty), krystalurii (wzrost kwasu moczowego wywołany lizą guza po zastosowaniu acyklowiru, sulfonamidów lub metotreksatu) lub w wyniku włóknienia zaotrzewnowego (po zastosowaniu hydralazyny lub beta – blokerów). [4]

7. Zapobieganie nefrotoksyczności

Głównymi metodami, dzięki którym można zmniejszyć ryzyko nefrotoksyczności jest zmniejszenie dawki leku lub modyfikacja schematu dawkowania poprzez wydłużenie odstępu między dawkami jednorazowymi. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek konieczne jest czasem równoczesne zmniejszenie dawki leku i wydłużenie odstępu między dawkami. Pacjenci przyjmujący hemodializy są czasem zmuszeni do zmiany pory podania leku lub zastosowania dodatkowej dawki leku po hemodializie. W wyniku dializy wiele leków jest usuwanych z organizmu, więc jeśli nie zastosujemy modyfikacji schematu dawkowania terapia może okazać się nieskuteczna.

Aby zapobiec nefrotoksycznemu działaniu leków należy wziąć pod uwagę zjawisko chronobiologii. Chronobiologia jest nauką opisującą zależność pomiędzy działaniem leku a porą jego podania. Proces wydalania nerkowego jest uzależniony od wielkości przepływu krwi przez nerki, szybkości filtracji kłębuszkowej i pH moczu. Wartości te mogą zmieniać się w ciągu doby. Zauważono, że pH moczu jest lekko zasadowe rano, co powoduje większe wydalanie leków o charakterze zasad np. imipraminy. W nocy pH moczu jest przesunięte w kierunku kwasowym – co powoduje większą eliminację słabych kwasów np. salicylanów. Pojęcie chronofarmakologii jest bardzo istotne w przypadku leków stosowanych w chorobach onkologicznych. Zaobserwowano, iż cisplatylna, metotreksat i doksorubicyna eliminowane są w większym stopniu rano, co nasila ich działanie nefrotoksyczne, dlatego zaleca się aby leki te były podawane w nocy.

Najważniejszym elementem zapobiegającym nefrotoksycznemu działaniu leków jest stały monitoring czynności nerek. Pomagają nam w tym ww wskaźniki niewydolności nerek. Dzięki wiedzy na temat ich wartości jesteśmy w stanie określić w jaki sposób zmodyfikować schemat dawkowania leku, jego dawkę oraz czy można dany lek u pacjenta zastosować, aby nerki nie zostały uszkodzone.

W niektórych sytuacjach aby uniknąć pogorszenia funkcji nerek u osoby z istniejącą chorobą nerek konieczne jest zastąpienie leku innym o mniejszym potencjale nefrotoksyczności. Przykładem jest zamiana cefuroksymu (szczególnie soli sodowej) na ceftriakson, który nie wymaga modyfikacji dawkowania u osób z obniżonym GFR.

Aby ograniczyć ryzyko nefrotoksycznego działania leków pacjenci, którzy są pod opieką wielu specjalistów powinni informować lekarzy nie tylko o współistniejących chorobach ale też o wszystkich zażywanych lekach. Zjawisko

wielochorobowości i wielolekowości dotyczy szczególnie osób w podeszłym wieku. Dobrym pomysłem może być pomoc opiekuna lub członka rodziny w sporządzeniu listy zażywanych leków i chorób którymi ta osoba jest obarczona oraz skompletowanie wyników np. badań laboratoryjnych.

Kolejnym zjawiskiem jest polipragmazja, czyli sytuacja w której pacjent stosuje niewłaściwą terapię wielolekową niosącą większe ryzyko niż potencjalne korzyści. Zdarza się że pacjenci przyjmują na własną rękę leki OTC i suplementy diety, których działanie wzajemnie się wyklucza lub połączenie leków generuje interakcje i zwiększa ryzyko nefrotoksyczności. Ważne jest aby pacjent uzyskał w aptece fachową informację na temat leku lub suplementu diety. Farmaceuta na podstawie informacji odnośnie zażywanych leków musi ocenić czy dodatkowy lek może być stosowany.

BIBLIOGRAFIA

1. Farmacja Współczesna 2021; 14: 14 – 23 - „Nefrotoksyczność polekowa” – artykuł poglądowy: M. Miedziaszczyk, P. Ciabach, A. Szudy, Ż. Śwircz, E. Szalek, I. Idasiak – Piechocka.
2. Farmacja Współczesna 2021; 14: 85 – 92 - „Nefrotoksyczność polekowa – część II” – artykuł poglądowy: M. Miedziaszczyk, P. Ciabach, A. Szudy, Ż. Dąbrowska, E. Szalek, I. Idasiak – Piechocka.
3. Choroby Serca i Naczyń 2015; 12(4): 233 - 239 - „Przewlekła choroba nerek jako czynnik zwiększający ryzyko nefrotoksycznego działania leków oraz metody wykrywania polekowych uszkodzeń nerek.” – artykuł poglądowy: J. Ficek, J. Chudek.
4. Przegląd Lekarski 2001/58/4: „Leki i substancje potencjalnie nefrotoksyczne.” – artykuł poglądowy: K. Sancewicz – Pach, I. Ogarek, s. 185 – 189
5. Geriatria 2014; 8: 1 – 9 – „Nerkowe działania niepożądane związane ze stosowaniem NLPZ.” – artykuł poglądowy: M. Szymański, K. Korzeniowska, A. Jabłecka.
6. Medycyna Paliatywna w Praktyce, 2013, „Stosowanie analgetyków nieopiodowych a przewlekła choroba nerek.”, M. Graczyk, M. Krajnik, s. 95 - 104
7. Farmacja Współczesna 2022:15: 9 – 19 – „Optymalizacja dawkowania antybiotyków peptydowych u pacjentów z niewydolnością nerek.” – artykuł poglądowy: J. Banasiak, Z. Sołtysiak, K. Sarniak, M. Miedziaszczyk.
8. Medycyna po Dyplomie, Vol 20/nr 6/Czerwiec 2011 - „Porównanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych.” J. Woron, J. Wordliczek, J. Dobrogowski, s. 55 – 63