

Nefrotoksyczność polekowa *Drug-induced nephrotoxicity*

Miłosz Miedziaszczyk¹, Patrycja Ciabach², Aneta Szudy², Żaneta Śwircz²,
Edyta Szalek³, Ilona Idasiak-Piechocka¹

¹ Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej, Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³ Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Szerokie jest spektrum leków, które mogą charakteryzować się nefrotoksycznością. Istnieje wiele czynników ryzyka pogorszenia funkcji nerek w czasie ich stosowania, najważniejszym z nich jest przewlekła choroba nerek. Uszkodzenie nerek występuje na płaszczyźnie różnych mechanizmów, prowadząc do dysfunkcji kłębuszków nerkowych (glomerulopatia) i/lub cewek (tubulopatia, śródmiąższowe zapalenie nerek). Autorzy dokonali opisu tych mechanizmów dla leków o potencjalnie toksycznym działaniu dla nerek. Opisano wybrane leki i grupy leków, takie jak: paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne, tetracykliny, aminoglikozydy, sulfonamidy, wankomycynę, leki przeciwdrgawkowe, leki przeciwwirusowe, leki przeciwgruźlicze, amfoterycynę B, pamidronian, środki kontrastujące, diuretyki, inhibitory kalcyneuryny, lit oraz inhibitory pompy protonowej. Celem niniejszego artykułu jest przybliżenie mechanizmów nefrotoksycznego działania leków by umożliwić przewidywanie oraz wykrycie uszkodzenia nerek na wcześniejszym etapie, aby zmniejszyć ryzyko rozwoju przewlekłej choroby nerek. Przegląd powstał na podstawie bazy danych Medline i głównie obejmuje piśmiennictwo z zakresu 2016-2020. Poszukiwania nowych, czułych i specyficznych markerów upośledzenia funkcji nerek jest niezbędne, celem wykrycia wczesnego ich uszkodzenia zanim rozwiną się zmiany o charakterze nieodwracalnym. (*Farm Współ 2021; 14: 14-23*) doi: 10.53139/FW.20211402

Słowa kluczowe: nefrotoksyczność polekowa, niesteroidowe leki przeciwzapalne, aminoglikozydy, leki przeciwwirusowe, inhibitory kalcyneuryny, inhibitory pompy protonowej

Abstract

The spectrum of drugs that may be nephrotoxic is wide. There are many risk factors for worsening kidney function during their use, the most important of which is chronic kidney disease. Kidney damage occurs through various mechanisms, leading to glomerular dysfunction (glomerulopathy) and / or tubular dysfunction (tubulopathy, interstitial nephritis). The authors described these mechanisms for drugs with potential kidney toxicity. The following drugs or drug groups have been described, such as: acetaminophen, non-steroidal anti-inflammatory drugs, tetracyclines, aminoglycosides, sulfonamides, vancomycin, anticonvulsants, antiviral drugs, antituberculosis drugs, amphotericin B, pamidronate, contrast agents, diuretics, calcineurin inhibitors, lithium and proton pump inhibitors. The aim of this article is to explain the mechanisms of nephrotoxicity of drugs to enable the prediction and detection of kidney damage at an earlier stage, thus reducing the risk of developing chronic kidney disease. The review is based on the Medline database and mainly includes the literature from 2016 to 2020. The search for new, early, sensitive and specific markers of kidney function is essential in order to detect the onset of the disease before it leads to irreversible changes. (*Farm Współ 2021; 14: 14-23*) doi: 10.53139/FW.20211402

Key words: drug-induced nephrotoxicity, non-steroidal anti-inflammatory drugs, aminoglycosides, antiviral drugs, calcineurin inhibitors, proton pump inhibitors

Wstęp

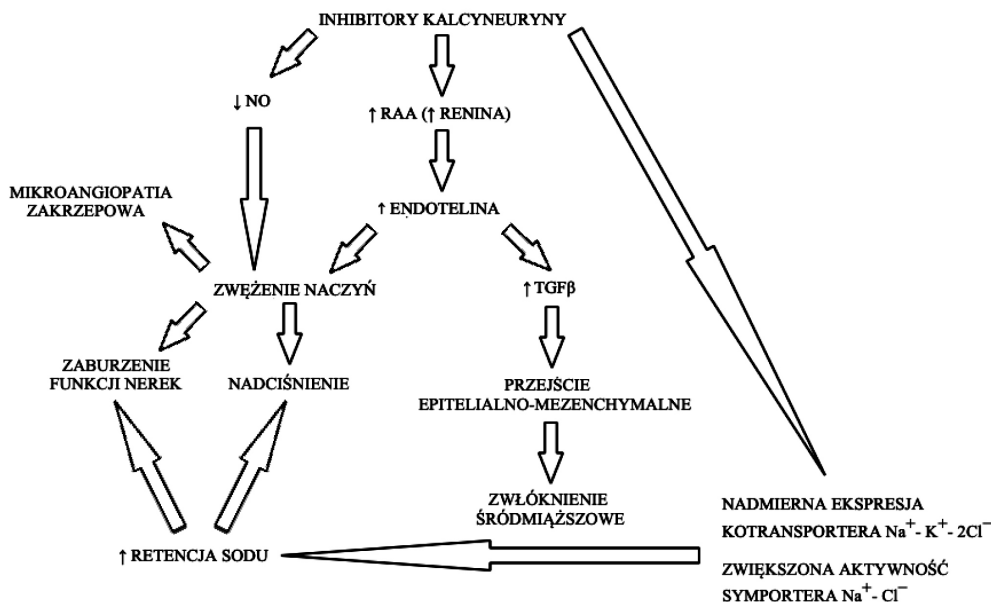
Nerki są szczególnie predysponowane do uszkodzenia wywołanego działaniem niepożądanym leków. Wynika to m.in. z faktu dużego przepływu krwi, który stanowi ok. $\frac{1}{4}$ pojemności serca, dlatego substancje potencjalnie nefrotoksyczne dostarczane są do nerek w stosunkowo dużych stężeniach. Poszczególne części podstawowej jednostki strukturalnej nerek jakim jest nefron w różnym stopniu podatne są na działanie substancji toksycznych. Najbardziej wrażliwe na działanie ksenobiotyków są kanaliki proksymalne, które charakteryzują się największą aktywnością metaboliczną, dużym gradientem osmotycznym i obecnością cewkowych mechanizmów transportowych. Segment S3 zawiera liczne enzymy np. oksydazy, które biorą udział w metabolizmie niektórych ksenobiotyków, wytwarzając potencjalnie nefrotoksyczne metabolity pośrednie. W cewkach proksymalnych transportowane są też m.in. aniony organiczne, kationy, białka czy metale ciężkie. Uszkodzenie bariery filtracyjnej kłębuszka nerkowego może być natomiast konsekwencją uszkodzenia mechanizmów immunoregulacyjnych.

Nefrotoksyczność polekowa jest definiowana przez obecność jakiegokolwiek uszkodzenia nerek spowodowanego bezpośrednio lub pośrednio lekami, co przekłada się na niekorzystny wpływ leku na czynność nerek [1,2]. Uszkodzenie nerek wywołane lekiem może wynikać z kumulacyjnej toksyczności zależnej od dawki lub idiosynkratycznej niezależnej od dawki toksyczności w dowolnym momencie terapii [3]. Nefrotoksyczność polekowa jest jednym z głównych czynników patogennych ostrego uszkodzenia nerek (AKI, ang. *Acute Kidney Injury*) i przewlekłej choroby nerek (CKD, ang. *Chronic Kidney Disease*) w tym schyłkowej niewydolności nerek (ESRD, ang. *End Stage Renal Disease*) [3,4]. Jednym z objawów nefrotoksyczności są ostre zaburzenia czynności nerek, rozpoznane na podstawie oceny wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR, ang. *Glomerular Filtration Ratio*), azotu mocznika we krwi (BUN, ang. *Blood Urea Nitrogen*), kreatyniny w surowicy lub ilości wydalanego moczu. Jednak niekiedy leki nefrotoksyczne mogą powodować uszkodzenie nerek bez zmian wielkości GFR np. w postaci zespołu nerczykowego czy zmian w moczu o charakterze jałowej leukocyturii i erytrocyturii [2], co utrudnia wczesne rozpoznanie i dokładną analizę potencjalnych przyczyn i prawdziwej wagi problemu [1]. Nefrotoksyczność wywołana lekami jest często rozpoznana w późnym stadium, gdy stwierdzamy

już wykładniki nieodwracalnego uszkodzenia nerek i zaawansowanego stadium przewlekłej choroby nerek z wielkością GFR poniżej 30 ml/min/1,73 m². Możliwości terapeutyczne w tym stadium są już najczęściej ograniczone przede wszystkim do leczenia objawowego zwalniającego progresję choroby i leczenia objawów będących konsekwencją wypadania poszczególnych funkcji nerek. Dlatego zrozumienie mechanizmów uszkodzenia nerek wywołanego lekami jest niezwykle istotne, wskazuje na konieczność monitorowania czynności nerek w trakcie terapii oraz pomaga przewidywać i wykrywać ich uszkodzenie na wcześniejszym etapie, co może zmniejszyć ryzyko rozwoju przewlekłej choroby nerek [3]. Z drugiej strony należy też podkreślić, że grupa chorych, u których już rozpoznano CKD jest szczególnie narażona na nefrotoksyczność leków a wielkość GFR wskazuje na konieczność odpowiedniej modyfikacji dawki leków. Przegląd ten obejmuje powszechnie stosowane w praktyce klinicznej leki cechujące się nefrotoksycznością. Autorzy przedstawiają mechanizmy, w wyniku których dochodzi do uszkodzenia nerek wywołanego wybranymi lekami.

Inhibitory kalcyneuryny

Nefrotoksyczność inhibitorów kalcyneuryny (CNI, ang. *calcineurin inhibitors*) może wystąpić w dowolnym momencie po rozpoczęciu leczenia i może przejawiać się jako ostre lub nieodwracalne przewlekłe uszkodzenie nerek. Wystąpienie opisywanego działania niepożądanego nie zawsze zależne jest od dawki leku [5]. Nefrotoksyczność inhibitorów kalcyneuryny obserwuje się często u chorych po przeszczepieniu nerki oraz u chorych po przeszczepieniu innych narządów mięszszowych, w tym serca, gdzie stosowane często wysokie dawki CNI mogą powodować przewlekłe uszkodzenie nerek własnych a w konsekwencji mogą przyczynić się do progresji CKD w kierunku schyłkowej niewydolności nerek. Należy również podkreślić, że mimo, iż cyklosporyna A i takrolimus należą do tej samej grupy leków to związki te działają przez różne białka nośnikowe, dlatego różnią się siłą działania immunosupresyjnego, odmiennymi niekiedy działaniami ubocznymi i stopniem nefrotoksyczności [6]. Nefrotoksyczność takrolimusu występuje rzadziej niż w przypadku stosowania cyklosporyny A, dlatego terapia oparta na takrolimucie wydaje się być korzystniejsza [7]. Patofizjologię nefrotoksyczności CNI przedstawiono na rycinie 1.



[7]. Patofizjologię nefrotoksyczności CNI przedstawiono na rycinie 1.

Legenda:

NO - tlenek azotu

RAA - układ renina-angiotensyna-aldosteron

TGFβ - transformujący czynnik wzrostu beta

Rycina 1. Schemat patomechanizmu inhibitorów kalcyneuryny [projekt własny na podstawie 5,8]
 Figure 1. The diagram of the pathomechanism of calcineurin inhibitors [own project based on 5,8]

Analizując powyższy schemat można wnioskować, że u pacjentów leczonych inhibitorami kalcyneuryny należy rozważyć, jeżeli nie ma innych przeciwwskazań (zubożenie tętnicy nerkowej nerki przeszczepionej, ciąża) inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (IACE, ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*) – hamowanie wzrostu aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron czy diuretyki tiazydowe – hamowanie aktywności symportera $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ [8].

Paracetamol

Paracetamol dawniej był zaliczany do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), ale wykazano, że nie ma on obwodowego działania przeciwzapalnego. Lek ten przenika przez barierę krew-mózg. Uważa się, że paracetamol selektywnie hamuje cyklooksyzgenazę (COX, ang. *cyclooxygenase*) w mózgu, a także moduluje endogenne układy kannabinoidowe.

Pobudza on bezpośrednio receptory waniloidowe 1 (TRPV1, ang. *the transient receptor potential cation channel subfamily V member 1*), a pośrednio receptory kannabinoidowe CB1. W ten sposób paracetamol wpływa na ośrodek termoregulacji i bólu w mózgu [9]. Jednym z metabolitów paracetamolu jest N-acetylo-p-benzochinonoimina. Związek ten doprowadza do peroksydacji lipidów, a następnie do apoptozy komórek. Badanie *in vitro* wykazało, że apoptoza w proksymalnych komórkach nabłonka kanalików oraz indukowany stres siateczki śródplazmatycznej w komórkach kanalików są spowodowane przez paracetamol. Przypuszcza się, że w wyniku powstawania wolnych rodników dochodzi do ostrej nekrozy kanalików, co jest przyczyną zaburzeń czynności nerek, a pacjenci stosujący paracetamol są o 23% bardziej narażeni na wystąpienie takich nieprawidłowości [10]. Przedawkowanie paracetamolu może doprowadzić do śmiertelnego uszkodzenia nerek [11]. Dane pokazują, że

pacjenci zażywający co najmniej 1000 tabletek paracetamolu w swoim życiu, częściej mieli przeprowadzane dializy niż pacjenci, którzy stosowali mniejsze ilości tego leku [12]. Glanzmann i wsp. przeprowadzili retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne. Wzięły w nim udział dzieci, u których wystąpiło AKI podczas pobytu na oddziale intensywnej terapii. Ryzyko wystąpienia AKI u dzieci, które były leczone paracetamolem było 3 razy większe niż u dzieci niestosujących tego leku [13].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Niesteroidowe leki przeciwzapalne to najczęściej stosowana grupa leków na świecie. Wykazują działanie przeciwbólowe, przeciwgorączkowe oraz przeciwzapalne. NLPZ hamują enzym cyklooksygenazę, która występuje w dwóch odmianach – COX-1 i COX-2. Powoduje to hamowanie przemiany kwasu arachidonowego w prostaglandyny, prostacykliny i tromboksany [14]. Do działań niepożądanych NLPZ należy między innymi nefrotoksyczność. Z powodu zahamowania syntezy prostaglandyn, może dojść do zwężenia naczyń krwionośnych w nerkach co może skutkować zmniejszeniem perfuzji nerek, niedokrwieniem i spadkiem wskaźnika filtracji kłębuszkowej. Nefrotoksyczność NLPZ może manifestować się ostrym niebakteryjnym śródmiąższowym zapaleniem nerek, martwicą brodawek nerkowych, zespołem nerczycowym a przy długotrwałym stosowaniu może przyczynić się do rozwoju przewlekłej choroby nerek [15].

Submikroskopowe kłębuszkowe zapalenie nerek (MCD, ang. *minimal change disease*) to jedna z patologii występujących po stosowaniu NLPZ. Jest to glomerulopatia, w której u większości pacjentów występują objawy zespołu nerczycowego z towarzyszącym AKI. Innym powikłaniem po NLPZ jest błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek (nefropatia błoniasta), któremu również towarzyszy zespół nerczycowy. W przeciwieństwie do MCD, związanego ze stosowaniem NLPZ, u większości pacjentów z nefropatią błoniastą nie stwierdza się nacieków zapalnych w obszarze tkanki śródmiąższowej. Ta różnica histologiczna wyjaśnia, dlaczego u większości pacjentów z MCD indukowanym przez NLPZ występuje zespół nerczycowy, któremu towarzyszy ciężkie AKI, podczas gdy zespół nerczycowy w przebiegu nefropatii błoniastej wywołanej przez NLPZ najczęściej przebiega z prawidłową czynnością nerek [16].

Przeprowadzone prospektywne badanie społecznościowe, w którym wzięło udział ponad 10 000 pacjen-

tów powyżej 66 roku życia. Gooch i wsp. zbadali wpływ NLPZ na postęp CKD. Badacze stwierdzili, że istnieje zwiększone ryzyko szybkiej progresji CKD z powodu wysokiej skumulowanej ekspozycji na NLPZ [15]. Nash i wsp. przeprowadzili populacyjne retrospektywne badanie kohortowe, w którym uczestniczyli pacjenci w wieku co najmniej 66 lat. Badali oni 30-dniowe ryzyko AKI po zastosowaniu NLPZ. Badacze korzystali z różnych baz danych zawierających informacje o pacjentach mieszkających w Ontario. Ryzyko AKI było wyższe u pacjentów stosujących leki z tej grupy [17]. Clavé i wsp. przeanalizowali retrospektywnie dokumentację medyczną 100 pacjentów pediatrycznych, u których wykazano AKI potwierdzone biopsją. Badanie przeprowadzono w celu oceny ryzyka ostrego cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek (ATIN, ang. *acute tubule-interstitial nephritis*) u pacjentów z AKI po leczeniu NLPZ. W grupie 100 osób zdiagnozowano 25 przypadków ATIN. U 4 dzieci było to spowodowane stosowaniem NLPZ [18]. W retrospektywnym badaniu kohortowym Chiasson i wsp. ocenili ryzyko AKI wywołane stosowaniem NLPZ. W badaniu wzięło udział ponad 5000 dorosłych biorców nerki. Ryzyko AKI było 2,83-krotnie większe u pacjentów, którym przepisywano duże dawki NLPZ. Ponadto dłuższe zażywanie leków wiąże się z wyższym ryzykiem ostrego uszkodzenia nerek [19].

Aminoglikozydy

Aminoglikozydy to działające zależnie od stężenia antybiotyki, o szerokim spektrum działania, nadal sprawdzające się w poważnych zakażeniach szpitalnych. Gentamycyna, tobramycyna oraz amikacyna są najczęściej stosowanymi lekami z tej grupy [20]. Znalazły zastosowanie zarówno w zwalczaniu infekcji wywołanych przez bakterie Gram-ujemne, jak i Gram-dodatnie, odpowiedzialne m. in. za takie choroby jak gruźlica, dżuma, tularemia. Infekcje płucne wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą są również wrażliwe na działanie aminoglikozydów. W ostatnich latach ich znaczenie spadło przez podobne efekty terapeutyczny innych leków, które są lepiej tolerowane i wiążą się z mniejszym ryzykiem działań niepożądanych [21].

Mechanizm działania jest zależny od tlenu i opiera się na łączeniu polikationowych aminoglikozydów z przeciwnie naładowanymi składnikami bakterieryjnej ściany komórkowej [22]. Poprzez wypieranie jonów wapnia i magnezu wzrasta przepuszczalność

zewewnętrznej błony dla cząsteczek antybiotyku. Po przedostaniu się do komórki aminoglikozydy łączą się z podjednostką 30S prokariotycznych rybosomów, zajmując miejsce A na 16S rRNA. Prowadzi to do błędnego odczytu informacji genetycznej, wytworzenia uszkodzonych białek, a ostatecznie do przyspieszonej śmierci komórki [23].

Jednym z największych ograniczeń stosowania aminoglikozydów jest ich toksyczny wpływ na nerki pacjentów, który występuje od 0 do 25%. Poza zmniejszonym przepływem krwi przez nerki oraz obniżoną filtracją kłębuszkową, największy wpływ na nefrotoksyczność może mieć działanie na kanalikuli nerkowe [20]. Najbardziej narażone są komórki nabłonka kanalików proksymalnych przy korze nerkowej. To właśnie w nich, na drodze endocytozy, przez kompleks utworzony z megaliny i kubiliny [24], odkłada się do 5% dawki aminoglikozydów po filtracji kłębuszkowej. Po przedostaniu się do komórki cząsteczki antybiotyku kumulują się w lizosomach, aparacie Golgiego oraz siateczce śródplazmatycznej, by po osiągnięciu odpowiedniego stężenia przedostać się do cytoplazmy i oddziaływać na mitochondria, doprowadzając ostatecznie m. in. przez stres oksydacyjny do apoptozy, a nawet nekrozy [23,25]. Nefrotoksyczność tej grupy leków może objawiać się m. in. wielomoczem, zaburzeniami elektrolitowymi, proteinurią, glukozurią, aminoacydurią, wzrostem stężenia kreatyniny i mocznika w osoczu [24].

Retrospektywne badania kohortowe, uwzględniające dwie grupy osób leczonych na bakteremię, z których jedna przyjmowała gentamycynę w krótkim schemacie (≤ 3 dni), a druga jej nie otrzymywała, wykazały, że krótkie empiryczne leczenie gentamycyną nie spowodowało zwiększonej częstości występowania AKI [26]. Toksyczność aminoglikozydów względem nerek można przedstawić w następującej kolejności: neomycyna > gentamycyna \geq tobramycyna \geq amikacyna \geq netylmycyna. Jednak badania pokazują, że różnica między nefrotoksycznością gentamycyny, a netylmycyny może być nieznaczna [25].

Wankomycyna

Lekiem, który odznacza się znaczną nefrotoksycznością po podaniu pozajelitowym jest wankomycyna. Należy ona do grupy antybiotyków glikopeptydowych, których mechanizm działania bakteriobójczego opiera się na hamowaniu biosyntezy bakteryjnej ściany komórkowej poprzez tworzenie kompleksów z fragmentem

D-alanylo-D-alaninowym [27]. Swoim zakresem działania obejmuje drobnoustroje Gram – dodatnie, takie jak *Enterococcus species*, *Clostridium difficile*, a także jest lekiem z wyboru w zakażeniach wywołanych przez metycylinooporny *Staphylococcus Aureus* (MRSA, ang. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) [27,28]. Znajduje również zastosowanie w leczeniu pacjentów uczulonych na penicyliny [29].

Wankomycyna jest eliminowana w niezmięnionej postaci wraz z moczem, niemal wyłącznie drogą kłębuszkowej filtracji i w mniejszym stopniu sekrecji kanalikowej. Jej zastosowanie jest ograniczone toksycznym wpływem na nerki, który szczególnie zauważa się przy dużych dawkach leku i jego stężeniu w osoczu powyżej 15 mg/l [30,31]. Na podstawie 15 badań z udziałem pacjentów otrzymujących wankomycynę na różnym poziomie stężeń w osoczu (<15 vs 15 mg/l) nefrotoksyczność zaobserwowano u 5-43% pacjentów, w zależności od badanej populacji, a po tygodniu od zaprzestania terapii prawidłowa funkcja nerek powróciła u 44-75 % pacjentów [28]. Niezwykle istotne jest monitorowanie stężenia leku w trakcie terapii, aby stosować z jednej strony skuteczną dawkę wankomycyny przy ograniczeniu nefrotoksyczności.

Szkodliwość wzrasta u osób krytycznie chorych, będących w długotrwałej terapii, także przy współistniejącej otyłości, starszym wieku pacjenta oraz równoczesnym stosowaniu innych nefrotoksycznych leków [29,31]. Wykazano jednak, że stosowanie przeciwutleniaczy oraz cyklostatyny może chronić nerki przed uszkodzeniem podczas terapii wankomycyną [30,32].

Mechanizm toksyczności nerkowej tego antybiotyku nie został dokładnie poznany. Aktualne badania wykazują, że wiąże się on z oddziaływaniem na funkcjonowanie mitochondriów komórkowych, stresem oksydacyjnym, a także zależnym od dawki wpływem na proliferację komórek kanalików proksymalnych [30,33]. W modelu zwierzęcym wykazano, że zmiana funkcji mitochondriów kanalikowych po nagromadzeniu się w nich cząsteczek wankomycyny, może doprowadzić do uszkodzenia i niedokrwienia kanalików proksymalnych [32,33]. Obecnie obawy przed działaniami niepożądanymi, które mogą wiązać się ze zwiększoną śmiertelnością oraz dłuższym pobytem w szpitalu prowadzą do niechęci i szczególnej ostrożności przy przepisaniu wankomycyny [30,33].

Leki przeciwwirusowe

Jednym z należących do tej klasy leków jest tenofovir (TDF). To nukleozyd, który konkurencyjnie hamuje aktywność odwrotnej transkryptazy poprzez blokowanie centrum aktywnego enzymu [34]. Jest szeroko stosowany w leczeniu: zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, ang. *human immunodeficiency virus*) oraz zapalenia wątroby typu B (HBV, ang. *hepatitis B virus*). Stosowanie tenofoviru wiąże się z potencjalnym działaniem nefrotoksycznym. Problem ten dotyczył blisko 15% chorych leczonych TDF przez 2-9 lat [35]. TDF może powodować ostrą martwicę kanalików, ostre uszkodzenie kanalików i zespół Fanconiego [34,36].

Przyczyną nefrotoksyczności jest wzrost stężenia wewnątrzkomórkowego, poprzez akumulację komórkową tenofoviru w wyniku zwiększonej aktywności białka transłonowego (OAT1, ang. *organic anion transporter 1*), w komórkach kanalików proksymalnych nerki, co prowadzi do ich bezpośredniego uszkodzenia. Ten sam mechanizm dotyczy adefowiru i cidofoviru [37]. Działanie transporterów może zostać zaburzone w wyniku jednoczesnego stosowania TDF z lekami eliminowanymi w podobny sposób, takimi jak: dydanozyna, inhibitory proteazy: rytonawir i lopinawir. Ponadto, kumulacja tenofoviru może być związana z: niską liczbą limfocytów T CD4+, niską masą ciała, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, koinfekcją HCV i/lub HBV oraz zakażeniem krętkiem błędym [34]. TDF wydalany jest głównie przez nerki, poprzez przesączanie kłębuszkowe i aktywny mechanizm wydalania kanalikowego [37]. Ponadto podejrzewa się, że TDF uszkadza mtDNA zlokalizowane w komórkach kanalików proksymalnych, ale precyzyjny mechanizm uszkodzenia mitochondriów nie jest znany [35].

W leczeniu HIV i HBV, dizoproksyl tenofoviru (TDF) można zastąpić alafenamidem tenofoviru (TAF) [38]. TAF to stosunkowo nowa forma tenofoviru. Posiada identyczny mechanizm działania farmakokinetycznego jak dizoproksyl tenofoviru. Oba leki jednak znacznie różnią się trwałością i bezpieczeństwem stosowania.

TAF w przeciwieństwie do TDF ulega aktywacji dopiero wewnątrz komórki docelowej (limfocyty T i tkanki limfatyczne), wpływa to na ok. 90% niższe stężenie w osoczu, zmniejszając tym samym ekspozycję nerek na tenofovir [39]. Skuteczność leczenia HIV za pomocą TAF i TDF jest podobna, ale grupa pacjentów,

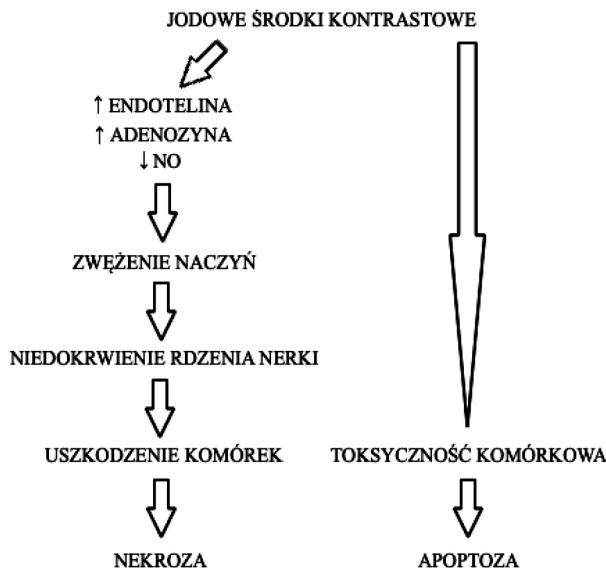
którzy otrzymali TAF miało znacznie mniej zdarzeń nerkowych niż grupa, która otrzymała TDF [40].

Szwajcarskie badanie kohortowe HIV wykazało, że zmiana TDF na TAF spowodowała wzrost eGFR o 0,3 ml/min, u pacjentów z początkowym eGFR poniżej 90 ml/min i ze spadkiem stosunku białka do kreatyniny w moczu o 6,1 mg/mmol, po 18 miesiącach od leczenia. Spadek stosunku białka do kreatyniny w moczu po zmianie na alafenamid tenofoviru był najbardziej widoczny u pacjentów z początkowym eGFR <60 ml/min i u pacjentów z eGFR 60-89 ml/min [41].

Inhibitory proteazy HIV są również związane z pogorszeniem czynności nerek. Głównym objawem jest tworzenie się kamieni nerkowych. Leki te hamują proteazę HIV poprzez wiązanie z aktywnymi katalitycznymi miejscami tego enzymu. W rezultacie hamują powstawanie kompletnych wirionów potomnych i powodują zamknięcie cyklu replikacyjnego [34]. Wśród pacjentów leczonych indynawirem, lopinawirem, azatanawirem lub rytonawirem odnotowano przypadki występowania krystalurii, kamicy moczowej i śródmiąższowego zapalenia nerek [42]. Zaobserwowano również, że rozpuszczalność azatanawiru i indynawiru w moczu zmniejsza się wraz ze wzrostem jego zasadowości, co sprzyja powstawaniu nierozpuszczalnych kryształów w moczu [34,43].

Środki kontrastowe

Ostre uszkodzenie nerek wywołane kontrastem (nefropatia kontrastowa) jest ważnym powikłaniem stosowania jodowych środków kontrastowych, stosowanych w procedurach diagnostycznych lub interwencyjnych i może stanowić istotną przyczynę jatrogennej dysfunkcji nerek. Długoterminowa progresja do CKD i ESRD została udokumentowana w wielu badaniach obserwacyjnych [44]. Nefropatia wywołana kontrastem to ważna odwracalna i przemijająca przyczyna niewydolności nerek, której częstość występowania wynosi do 24% w zależności od czynników ryzyka pacjenta (należy podkreślić choroby nerek oraz cukrzycę) [45], ilości i rodzaju podawanego środka [46]. Klasycznie definiuje się ją jako bezwzględny (0,5 mg/dl) lub względny (25%) wzrost stężenia kreatyniny w surowicy w porównaniu z wartościami wyjściowymi w ciągu 72 godzin po ekspozycji na jodowane środki kontrastowe [44]. Osmolalność ma wpływ na patofizjologię nefrotoksyczności wywołanej środkami kontrastowymi, dlatego poniżej dokonano podziału jodowanych środków kontrastowych ze względu na



Legenda:

NO - tlenek azotu

Mechanizm bezpośredniej toksyczności kanalikowej może być związany z zatrzymywaniem środków kontrastowych przez nerki [46].

Rycina 2. Schemat patomechanizmu jodowych środków kontrastowych [projekt własny na podstawie 44,46,47]
Figure 2. The diagram of the pathomechanism of iodine contrast agents [own project based on 44,46,47]

osmolalność: związki o wysokich osmolalnościach (około 1000-2500 mOsm/kg) w porównaniu z osoczem (290 mOsm/kg), o niższej osmolalności wynoszącej około 400-800 mOsm/kg takie jak: joksaglan, jopromid, jopamidol, johexol, ioversol oraz izoosmolarne – jodiksanol i jotrolan [46]. Patomechanizm nefrotoksyczności jodowych środków kontrastowych przedstawiono na rycinie 2.

Należy zaznaczyć, że niejodowe środki kontrastowe oparte na gadolinie charakteryzuje odrębny patomechanizm nefrotoksyczności o jak dotąd niepoznanej etiologii. Za przyczynę uważa się zwiększoną ekspozycję pacjenta na wyżej wymienione środki kontrastowe na podstawie zmiany parametrów farmakokinetycznych tych związków. Wiadomo, że efektem jest nefrogenne włóknienie układowe, które występuje wyłącznie u pacjentów z niewydolnością nerek, a najbardziej narażone są osoby ze schyłkową postacią tej jednostki chorobowej [49].

Unikanie zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej jest najważniejszą pojedynczą strategią

zmniejszania ryzyka uszkodzenia nerek wywołanego kontrastem [47]. Ogromne znaczenie ma utrzymanie odpowiedniego nawodnienia izotonicznym chlorkiem sodu lub wodorowęglanem sodu, odstawienie leków nefrotoksycznych oraz stosowanie minimalnej objętości środka kontrastowego, a także rutynowa identyfikacja pacjentów wysokiego ryzyka [44].

Inhibitory pompy protonowej

Inhibitory pomp protonowych (IPP) zyskały popularność w krótkim okresie w medycynie ze względu na niski koszt i niski profil skutków ubocznych. Warto podkreślić, że niektóre preparaty zawierające IPP należą do leków dostępnych bez recepty. Ich mechanizm działania polega na nieodwracalnym hamowaniu H^+/K^+ ATPazy w komórkach okładzinowych błony śluzowej żołądka, zmniejszając w ten sposób wydzielanie kwasu żołądkowego [50]. Na przełomie ostatnich lat ta grupa leków trafiła pod lupę naukowców pod względem potencjalnej nefrotoksyczności.

Tabela I. Postaci kliniczne nefrotoksyczności w zależności od stosowanego leku – część I. [projekt własny]
 Table I. Clinical forms of nephrotoxicity depending on the drug used – part I. [own project]

Lek/grupa leków	Postać kliniczna nefrotoksyczności
Inhibitory kalcyneuryny	oste/przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek
Paracetamol	przewlekłe/ostre śródmiąższowe zapalenie nerek
NLPZ	przewlekłe/ostre śródmiąższowe zapalenie nerek błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek (nefropatia błoniasta) submikroskopowe kłębuszkowe zapalenie nerek
Aminoglikozydy	ostre śródmiąższowe zapalenie nerek
Wankomycyna	ostre śródmiąższowe zapalenie nerek
Przeciwwirusowe	ostre śródmiąższowe zapalenie nerek
Środki kontrastowe	ostre śródmiąższowe zapalenie nerek (nefropatia kontrastowa)

Fontecha-Barriuso M. i wsp. wykazali, że omeprazol indukuje zależną od dawki śmierć komórek w ludzkich i mysich liniach komórek kanalików proksymalnych oraz w ludzkich pierwotnych hodowlach komórek kanalików proksymalnych [51]. W innym badaniu Antoniou T. i wsp. udowodnili, że ostre śródmiąższowe zapalenie nerek występuje częściej u osób stosujących IPP niż u pacjentów, którzy ich nie przyjmują [52]. W latach 1999-2009 odnotowano 114 przypadków ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek wywołanego były przez IPP [51], które uznano za czynnik ryzyka CKD [52,53]. Większe dawki IPP, a także schemat przyjmowania dwa razy dziennie vs raz dziennie wiązały się z wyższym ryzykiem CKD [51,54]. Należy podkreślić, że pacjenci przyjmujący IPP w porównaniu z osobami stosującymi leki z grupy antagonistów receptorów H2 mieli większe ryzyko spadku eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² [55].

Fontecha-Barriuso M. i wsp. proponują następującą hipotezę patomechanizmu nefrotoksyczności omeprazolu. Lek ten sprzyja nekrotycznej śmierci komórek w hodowanych proksymalnych komórkach kanalików. Jest to związane z wczesnym spadkiem poziomów adenosyno-trój-fosforanu (ATP) i wczesnym wzrostem

mitochondrialnej produkcji reaktywnych form tlenu (ROS), co sugeruje uszkodzenie mitochondriów. Śmierć komórek wywołana omeprazolem miała cechy martwicy oraz wakuolizacji. Martwica może prowadzić do uwolnienia fragmentów komórek, które mogą ułatwić rozwój odpowiedzi immunologicznej leżącej u podstaw rozwoju ostrego cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek u pacjentów leczonych omeprazolem [51].

W podsumowaniu niniejszej pracy autorzy prezentują tabelę I, przedstawiającą postaci kliniczne nefrotoksyczności w zależności od stosowanego leku.

Konflikt interesów / Conflict of interest
 Brak / None

Adres do korespondencji / Correspondence address
 ✉ Miłosz Miedziaszczyk
 Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii
 i Chorób Wewnętrznych
 Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
 w Poznaniu
 ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań
 ☎ (+48 61) 869 13 41
 ✉ m.miedziaszczyk@wp.pl

Piśmiennictwo/ References

1. Sales GTM, Foresto RD. Drug-induced nephrotoxicity. Rev Assoc Med Bras (1992). 2020;66(Suppl 1):82-90.
2. Barnett LMA, Cummings BS. Nephrotoxicity and Renal Pathophysiology: A Contemporary Perspective. Toxicol Sci. 2018; 164(2):379-90.
3. Wu H, Huang J. Drug-Induced Nephrotoxicity: Pathogenic Mechanisms, Biomarkers and Prevention Strategies. Curr Drug Metab. 2018;19(7):559-67.

4. Perazella MA. Pharmacology behind Common Drug Nephrotoxicities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(12):1897-908.
5. Lusco MA, Fogo AB, Najafian B, et al. AJKD Atlas of Renal Pathology: Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(5):e21-2.
6. Xia T, Zhu S, Wen Y, et al. Risk factors for calcineurin inhibitor nephrotoxicity after renal transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:417-28.
7. Liu F, Mao JH. Calcineurin inhibitors and nephrotoxicity in children. *World J Pediatr*. 2018;14(2):121-6.
8. Hošková L, Málek I, Kopkan L, et al. Pathophysiological mechanisms of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and arterial hypertension. *Physiol Res*. 2017;66(2):167-80.
9. Ghanem CI, Pérez MJ, Manautou JE, et al. Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity. *Pharmacol Res*. 2016;109:119-31.
10. Kanchanasurakit S, Arsu A, Sirioplapha W, et al. Acetaminophen use and risk of renal impairment: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Res Clin Pract*. 2020;39(1):81-92.
11. Al-Rasheed N, Faddah LM, Hasan I, et al. Amelioration of panadol-induced nephrotoxicity via down-regulation of Bax/Bcl2 ratio with some antioxidants. *Pharmacol Rep*. 2017;69(5):1088-93.
12. Yaxley J. Common Analgesic Agents and Their Roles in Analgesic Nephropathy: A Commentary on the Evidence. *Korean J Fam Med*. 2016;37(6):310-6.
13. Glanzmann, C, Frey, B, Vonbach, P, et al. Drugs as risk factors of acute kidney injury in critically ill children. *Pediatr Nephrol*. 2016;31:145-51.
14. Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, et al. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol*. 2019;41(1):124-30.
15. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, et al. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis*. 2018;9(1):143-50.
16. Mérida E, Praga M. NSAIDs and Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(9):1280-2.
17. Nash DM, Markle-Reid M, Brimble KS, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of acute kidney injury and hyperkalemia in older adults: a population-based study. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(7):1145-54.
18. Clavé S, Rousset-Rouvière C, Daniel L, et al. The Invisible Threat of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs for Kidneys. *Front Pediatr*. 2019;7:520.
19. Chiasson JM, Fominaya CE, Gebregziabher M, et al. Long-term Assessment of NSAID Prescriptions and Potential Nephrotoxicity Risk in Adult Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2019;103(12):2675-81.
20. Wargo KA, Edwards JD. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity. *J Pharm Pract*. 2014;27(6):573-7.
21. Destache CJ. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity--a focus on monitoring: a review of literature. *J Pharm Pract*. 2014;27(6):562-6.
22. Jackson J, Chen C, Buising K. Aminoglycosides: how should we use them in the 21st century? *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26(6):516-25.
23. Mahi-Birjand M, Yaghoubi S, Abdollahpour-Alitappeh M, et al. Protective effects of pharmacological agents against aminoglycoside-induced nephrotoxicity: A systematic review. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(2):167-86.
24. Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, et al. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int*. 2011;79(1):33-45.
25. McWilliam SJ, Antoine DJ, Smyth RL, et al. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in children. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(11):2015-25.
26. Carlsen S, Boel J, Jarlov JO, et al. The effect of short-course gentamicin therapy on kidney function in patients with bacteraemia-a retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(12):2307-12.
27. Stogios PJ, Savchenko A. Molecular mechanisms of vancomycin resistance. *Protein Sci*. 2020;29(3):654-69.
28. Jeffers MN. The Whole Price of Vancomycin: Toxicities, Troughs, and Time. *Drugs*. 2017;77(11):1143-54.
29. Park SJ, Lim NR, Park HJ, et al. Evaluation of risk factors for vancomycin-induced nephrotoxicity. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(5):1328-34.
30. Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL. The Nephrotoxicity of Vancomycin. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(3): 459-69.
31. Gupta A, Biyani M, Khaira A. Vancomycin nephrotoxicity: myths and facts. *Neth J Med*. 2011;69(9):379-83.
32. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, et al. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(9):1243-55.
33. Fiorito TM, Luther MK, Dennehy PH, et al. Nephrotoxicity With Vancomycin in the Pediatric Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(7):654-61.
34. Marchewka Z, Szymańska B, Plonka J. The potential nephrotoxicity of antiretroviral drugs. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2012;66:603-8.
35. Jafari A, Khalili H, Dashti-Khavidaki S. Tenofovir – induced nephrotoxicity: incidence, mechanism, risk factors, prognosis and proposed agents for prevention. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(9):1029-40.
36. Booth JW, Post FA. HIV and the kidney in the acute medical unit. *Clin Med (Lond)*. 2015;15(6):571-6.
37. Venter WDF, Fabian J, Feldman C. An overview of tenofovir and renal disease for the HIV-positive treating clinician. *South Afr J HIV Med*. 2018;19(1):817.
38. De Clercq E. Role of tenofovir alafenamide (TAF) in the treatment and prophylaxis of HIV and HBV infections. *Biochem Pharmacol*. 2018;153:2-11.

39. Bam RA, Yant SR, Cihlar T. Tenofovir alafenamide is not a substrate for renal organic anion transporters (OATs) and does not exhibit OAT-dependent cytotoxicity; *Antiviral Therapy* 2014;19:687-92.
40. Tao X, Lu Y, Zhou Y, et al. Efficacy and safety of the regimens containing tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in fixed-dose single-tablet regimens for initial treatment of HIV-1 infection: A meta-analysis of randomized controlled trials, *Int J Infect Dis.* 2020;93:108-17.
41. Surial B, Ledergerber B, Calmy A, et al. Swiss HIV Cohort Study. Changes in renal function after switching from TDF to TAF in HIV-infected individuals: a prospective cohort study. *J Infect Dis.* 2020;222(4):637-45.
42. Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, et al. Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in HIV-positive individuals with a normal baseline estimated glomerular filtration rate: a prospective international cohort study. *Lancet HIV.* 2016;3(1):e23-32.
43. Pollak EB, Parmar M. Indinavir. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020.
44. Pistolesi V, Regolisti G, Morabito S, et al. Contrast medium induced acute kidney injury: a narrative review. *J Nephrol.* 2018;31(6):797-812.
45. Vlachopoulos G, Schizas D, Hasemaki N, et al. Pathophysiology of Contrast-Induced Acute Kidney Injury (CIAKI). *Curr Pharm Des.* 2019;25(44):4642-7.
46. Mamoulakis C, Tsarouhas K, Fragkiadoulaki I, et al. Contrast-induced nephropathy: Basic concepts, pathophysiological implications and prevention strategies. *Pharmacol Ther.* 2017;180:99-112.
47. Hossain MA, Costanzo E, Cosentino J, et al. Contrast-induced nephropathy: Pathophysiology, risk factors, and prevention. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2018;29(1):1-9.
48. Kumar V, Abbas AK, Aster JC Robbins Basic Pathology. Elsevier Inc. 2018.
49. Janus N, Launay-Vacher V, Deray G. Non-iodinated contrast media nephrotoxicity. *Nephrol Ther.* 2018;14(6):484-90.
50. Arif F. Nephrotoxic potential of proton pump inhibitors. *Eur J Intern Med.* 2017;42:e16.
51. Fontecha-Barriuso M, Martín-Sánchez D, Martínez-Moreno JM, et al. Molecular pathways driving omeprazole nephrotoxicity. *Redox Biol.* 2020;32:101464.
52. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open* 2015;3(2):E166-71.
53. Klatter DCF, Gasparini A, Xu H, et al. Association between proton pump inhibitor use and risk of progression of chronic kidney disease. *Gastroenterology.* 2017;153(3):702-10.
54. Arora P, Gupta A, Golzy M, et al. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2016;17(1):112.
55. Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. *Kidney Int* 2017;91(6):1482-94.