

Nefrotoksyczność polekowa – część II

Drug-induced nephrotoxicity – part II

Miłosz Miedziaszczyk¹, Patrycja Ciabach², Aneta Szudy², Żaneta Dąbrowska²,
Ilona Idasiak-Piechocka¹, Edyta Szalek³

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: tetracykliny, sulfonamidy, leki przeciwdrgawkowe, leki przeciwgruźlicze, amfoterycynę B, pamidronian, diuretyki oraz lit. 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: 85-92*) doi:10.53139/FW.20211411

Słowa kluczowe: nefrotoksyczność polekowa, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, nefrogenna moczówka prosta, ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych

Abstract

The spectrum of drugs that may be nephrotoxic is wide. There are many risk factors for worsening kidney function during using nephrotoxic drugs, 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 potentially toxic to the kidneys. The following drugs or drug groups have been included, such as: tetracyclines, sulfonamides, anti-convulsants, antituberculosis drugs, amphotericin B, pamidronate, diuretics and lithium. 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: 85-92*) doi:10.53139/FW.20211411

Keywords: drug-induced nephrotoxicity, tubulointerstitial nephritis, nephrogenic diabetes insipidus, focal segmental glomerulosclerosis

Lit

Lit jest stabilizatorem nastroju. Stosuje się go w chorobie afektywnej dwubiegunowej oraz wspomagająco w leczeniu depresji. Jego mechanizm działania nie jest całkowicie poznany. Wpływa na transport sodu w komórkach mięśniowych i nerwowych oraz na metabolizm neuroprzekaźników [1]. Prawdopodobnym mechanizmem stabilizowania nastroju jest hamowanie monofosfatazy inozytolu, 1-fosfatazy polifosforanu inozytolu i kinazy syntazy glikogenu 3 (GSK3, ang. *glycogen synthase kinase 3*). Poza tym, lit zmniejsza ekspresję hydroksylazy tryptofanowej 2 [2]. Długotrwałe stosowanie litu jest związane z nefrotoksycznością. U pacjentów obserwuje się nefrogenną moczówkę prostą, przewlekłą chorobę nerek (CKD, ang. *chronic kidney disease*) lub schyłkową niewydolność nerek (ESRD, ang. *end-stage renal disease*). Lit zmniejsza ekspresję genu akwaporyny 2 (AQP2, ang. *aquaporin 2*) oraz zmniejsza zdolność do umieszczania tej akwaporyny w błonie szczytowej, czego efektem jest zmniejszona reabsorpcja wody. Ponadto lek ten wchodzi w interakcje z kinazami aktywowanymi mitogenami (MAPK, ang. *mitogen-activated protein kinases*), kinazą białkową C i COX2. Prowadzi to do zmniejszonego zagęszczania moczu i wystąpienia moczówki prostej. Dodatkowo lit hamuje również GSK3, co może być przyczyną przewlekłej nefropatii [3].

Doornebal i wsp. zbadali zdolność zagęszczania nerkowego (RCA, ang. *renal concentrating ability*) i oszacowali eGFR u 98 pacjentów stosujących lit. Nieprawidłowe RCA występowało u 51% uczestników, a 17% miało moczówkę nefrogenną. eGFR u 19% pacjentów wynosiło ≤ 60 ml/min/1,73 m². Istnieje zależność pomiędzy zdolnością zagęszczania moczu i eGFR a czasem stosowania litu [4]. W badaniu Ganter i wsp. u 89% badanych pacjentów ze stężeniem litu w surowicy większym niż 1,0 mmol/l zaobserwowano pewien stopień niewydolności nerek. Średni eGFR u tych pacjentów wynosił 70,6 ml/min [5].

Leki przeciwdrgawkowe

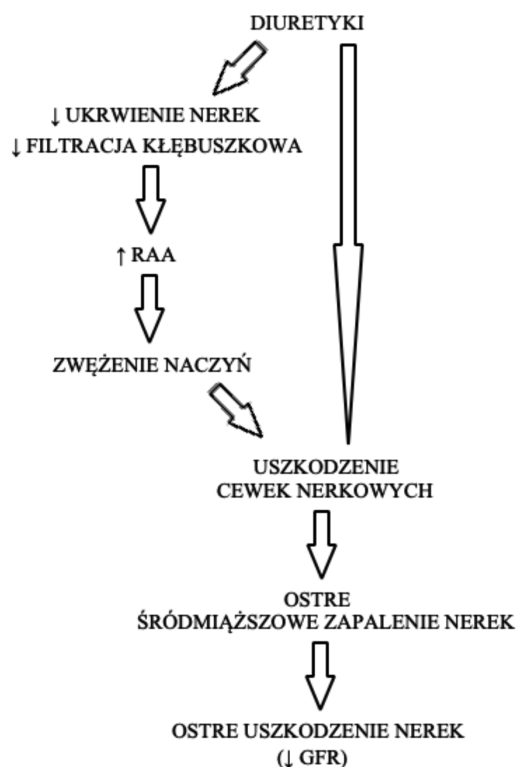
Padaczka jest jedną z najczęściej występujących chorób neurologicznych. Szacuje się, że co trzeci chory wymaga przyjmowania leków przeciwpadaczkowych do końca życia. U pacjentów mogą wystąpić różnorodne działania niepożądane, do których zalicza się między innymi zaburzenia czynności nerek, a nawet uszkodzenia tego narządu. Niekorzystny wpływ na nerki obserwowano podczas stosowania karbamazepiny oraz

kwasy walproinowego [6]. Mechanizm działania przeciwdrgawkowego karbamazepiny polega na wiązaniu się z kanałem sodowym bramkowanym napięciem, który jest obecny w neuronach i blokowaniu go. Dochodzi do stabilizacji sygnalizacji pomiędzy neuronami na skutek zaburzenia wydzielania neuroprzekaźników – GABA (kwas gamma-aminomasłowy, ang. *gamma-aminobutyric acid*) i glutaminianu [7]. Kwas walproinowy zwiększa syntezę i uwalnianie GABA oraz zmniejsza uwalnianie związków pobudzających. Ponadto lek ten blokuje kanały jonowe, dzięki czemu tłumi wyładowania neuronalne o wysokiej częstotliwości [8]. Mechanizmy toksycznego działania leków przeciwpadaczkowych na nerki nie są dokładnie poznane [6]. Markerem uszkodzenia lub dysfunkcji proksymalnych cewek nerkowych jest wydalanie z moczem N-acetylobeta-D-glukozaminidazy (NAG) [9]. Istnieją przypadki ostrego ziarninowego śródmiąższowego zapalenia nerek pochodzenia immunologicznego oraz ostrej niewydolności nerek obserwowane podczas terapii karbamazepiną. Badania wykazują wzrost wydalania NAG oraz β -galaktozydazy z moczem u pacjentów stosujących karbamazepinę lub kwas walproinowy, co świadczy o działaniu nefrotoksycznym tych leków. Został również opisany przypadek dziecka, u którego stosowanie kwasu walproinowego doprowadziło do rozwinięcia śródmiąższowego zapalenia nerek [6].

Hamed i wsp. przeprowadzili badanie przekrojowe, którego celem była ocena czynności nerek u 60 dorosłych pacjentów z padaczką przyjmujących kwas walproinowy lub karbamazepinę. Wykazało ono, że przewlekłe stosowanie tych leków może skutkować uszkodzeniem kłębuszków lub cewek nerkowych. Potencjalny mechanizm toksycznego działania kwasu walproinowego polega na wywołaniu stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego oraz zwłóknienia [9]. Koga i wsp. przeprowadzili badanie dotyczące dysfunkcji cewek nerkowych u pacjentów leczonych walproinianem. Udział w nim wzięło 87 ochotników. Walproinian sodu może spowodować wystąpienie zespołu Fanconiego, który charakteryzuje się uogólnioną dysfunkcją bliższych cewek nerkowych. Dochodzi wówczas do zaburzeń wchłaniania cząsteczek w proksymalnych cewkach nerkowych. Ilość diagnozowanych przypadków tego zespołu cały czas rośnie. Uważa się, że przyczyną tej dysfunkcji jest zmniejszona ilość karnityny w organizmie, ponieważ jest ona niezbędna do mitochondrialnej produkcji ATP w komórkach kanalików proksymalnych [10].

Diuretyki

Leki moczopędne mogą być przyczyną ostrej niewydolności nerek w mechanizmie ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek lub w mechanizmie przednerkowym (hipowolemia i hipotonia). Ryzyko nefrotoksyczności wzrasta przy jednoczesnym stosowaniu diuretyków z cefalosporynami I i II generacji lub aminoglikozydami [11]. Na rycinie 1 przedstawiono patomechanizm nefrotoksyczności diuretyków.



Legenda:

GFR - wskaźnik filtracji kłębuszkowej

RAA - układ renina -angiotensyna - aldosteron

Rycina 1. Patomechanizm nefrotoksyczności diuretyków [projekt własny na podstawie 11]

Figure 1. The pathomechanism of diuretic nephrotoxicity [an own project based on 11]

Tetracykliny

To grupa antybiotyków charakteryzująca się szerokim spektrum działania, gdyż są skuteczne zarówno wobec bakterii Gram dodatnich, Gram ujemnych oraz pierwotniaków. Ponadto, większość przedstawicieli tej grupy można stosować zarówno doustnie jak i dożylnie [12].

Od odkrycia pierwszej naturalnej tetracykliny – chlortetracykliny minęło ponad 70 lat. Mogłoby się wydawać, że ta grupa leków z czasem straci na znaczeniu, jednak czas pokazał, że nadal są jednymi z najsilniejszych antybiotyków w leczeniu ciężkich zakażeń. Dlatego też, nieustannie trwają prace nad nowymi lekami z tej grupy (pochodne półsyntetyczne), które będą wyróżniać się silniejszym działaniem wobec coraz bardziej opornych na leczenie bakterii. Spośród pochodnych półsyntetycznych wyróżniamy m.in. minocyklinę, doksyceklinę oraz tygecyklinę, która w 2006 roku została zatwierdzona przez FDA do użytku szpitalnego. Powstała ona w wyniku wprowadzenia zmian strukturalnych w cząsteczce minocykliny.

Bakteriostatyczny mechanizm działania tetracyklin polega na zahamowaniu biosyntezy białek niezbędnych do wzrostu drobnoustrojów. Tetracykliny wiążąc się z podjednostką 30S rybosomu bakteryjnego, uniemożliwiają przyłączenie aminoacylo – tRNA, transportujący aminokwas, do miejsca A kompleksu translacyjnego. W konsekwencji dochodzi do zahamowania translacji [12,13]. Oprócz pożądanego bakteriostatycznego działania, wykazano, że mają też działanie bakteriobójcze oraz przeciwzapalne [14]. W latach 2010-2020 opisano 1 przypadek nefrotoksycznego działania tetracyklin, który dotyczył leczenia doksycekliną.

W tym przypadku stwierdzono wystąpienie ziarniniakowego śródmiąższowego zapalenia nerek po ekspozycji na doksyceklinę u 69-letniego mężczyzny cierpiącego na wirusowe zapalenie wątroby typu C, cukrzycę typu II, depresję i przewlekły ból pleców z powodu którego przeszedł operację kręgosłupa. W wyniku zakażenia rany koagulazo-ujemnym gronkowcem był leczony dożylnie przez 1 miesiąc wankomycyną, która została zastąpiona doksycekliną przyjmowaną doustnie. Po przyjęciu doksycekliny u pacjenta pojawiła się wysypka, eozynofilia oraz eozynofilia charakterystyczna dla śródmiąższowego zapalenia nerek. Mężczyzna po odstawieniu doksycekliny przyjmował piperacylinę-tazobaktam i krótko ciprofloksacynę oraz prednizon. Wykonana następ-

nie biopsja nerki potwierdziła rozpoznanie ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek z obecnością ziarniniaków o charakterze niemartwiczym. Ostre śródmiąższowe zapalenie nerek jest najczęściej związane z przyjmowaniem antybiotyków takich jak wankomycyna, ciprofloksacyna, nitrofurantoina, penicylina i cefalosporyny, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, sarkoidozą, a rzadziej gruźlicą i infekcją grzybiczą [15]. Jednak w tym przypadku wystąpienie zapalenia nerek przypisano zastosowanej wcześniej doksycyklinie. Jako przyczynę wykluczono wankomycynę, gdyż zapalenie wystąpiło po ponad miesiącu od jej zastosowania (średni czas po jakim ujawnia się śródmiąższowe zapalenie nerek to 7-25 dni), natomiast piperacylina-tazobaktam i ciprofloksacyna były stosowane zbyt krótko, aby wywołać uszkodzenie nerek. U pacjenta nie potwierdzono sarkoidozy, uzyskano ujemne wyniki barwienia na obecność prątków kwasoodpornych, bakterii i grzybów [16], a ujawnione w badaniu biopsyjnym ziarniniaki o charakterze niemartwiczym wykluczyły rozpoznanie gruźlicy jako przyczyny zapalenia [15,16]. Patomechanizm działania toksycznego doksycykliny nie został wyjaśniony, jednak śródmiąższowe zapalenie nerek wywołane lekami, prawdopodobnie jest związane z reakcją immunologiczną. Lek po związaniu się z błoną podstawną cewek nerkowych może działać jak haptent i powodować reakcję krzyżową między lekami, a antygenami błony podstawnej lub wiązać przeciwciała, immunoglobulin tworząc krążące kompleksy immunologiczne, które mogą odkładać się wzdłuż błony podstawnej m.in. cewek nerkowych i pobudzać reakcję immunologiczną [15].

Sulfonamidy

Sulfonamidy to leki, które w swojej budowie zawierają ugrupowanie SO_2NH_2 . Możemy je podzielić na dwie grupy, a dokładniej na antybiotyki oraz takie, które antybiotykami nie są, w zależności od ich budowy chemicznej [17]. Leki sulfonamidowe stosowane są przy wielu infekcjach bakteryjnych ze względu na ich szerokie spektrum działania, które polega na konkurencyjnym antagonizmie z kwasem p-aminobenzoowym (PABA), czyli ważnym prekursorem na szlaku syntezy kwasu tetrahydrofoliowego, niezbędnego do syntezy puryn i pirymidyn. Oprócz hamowania syntazy dihydropteronyltransferazy (DHPS) wykazano, że sulfonamidy mogą służyć jako alternatywne substraty dla DHPS prowadząc do utworzenia bezwartościowych

produktów, które ostatecznie powodują blokowanie namnażania się bakterii [18,19].

Sulfonamidy są głównie wydalane z organizmu przez nerki poprzez: filtrację, reabsorpcję i sekrecję [17]. Ma to wpływ na ich nefrotoksyczność, gdyż właśnie w nerkach, a dokładniej w cewkach nerkowych mogą one krystalizować, a w konsekwencji wywoływać kamicę nerkową oraz epizody ostrej niewydolności nerek. Jest to następstwem wysokiego stężenia i niskiej rozpuszczalności leku i jego metabolitów w moczu, zwłaszcza N-acylowych pochodnych przy fizjologicznym pH moczu [20].

Ponadto istotną rolę w nefrotoksyczności może wywierać heptanizacja. Sulfonamidy tworzą cząsteczkę heptanu poprzez modyfikację reszt cysteinowych na wielu białkach. Badania wykazały, że np. sulfametoksazol przez metabolizm wątrobowy może wywołać odpowiedź immunologiczną i zachowywać się jak „proheptan”, który po przekształceniu w toksyczny nitrozosulfametoksazol wiąże się z różnymi tkankami, w tym z tymi znajdującymi się w nerkach [17,21]. Do sulfonamidów, które mogą krystalizować w moczu lub wywoływać tworzenie się kamieni nerkowych zaliczyć można: sulfadiazynę, sulfaguanidynę, sulfametoksazol, sulfasalazynę, sulfafurazol. Tylko u niektórych pacjentów leczonych sulfonamidami dochodzi ostatecznie do uszkodzenia nerek, a na jej występowanie wpływają zarówno predyspozycje chorego jak i czynniki związane z przyjmowanym lekiem. Leczenie wybranych grup pacjentów np. zakażonych HIV należy szczególnie monitorować przy podawaniu leków przeciwbakteryjnych o wysokim potencjale do krystalizacji, właśnie takich jak sulfametoksazol [20].

Amfoterycyna B

Amfoterycyna B to jeden z podstawowych, dożylnych leków przeciwgrzybiczych, stosowany również w chorobie wywołanej przez pierwotniaka z rodzaju *Leishmania*. Zaliczana jest do grupy antybiotyków polienowych a jej przydatność ogranicza toksyczny wpływ na nerki. Działa grzybobójczo poprzez łącznie się z ergosterolem występującym w błonie komórkowej grzybów prowadzi do powstania w niej porów, wypływu jonów i w konsekwencji śmierci komórki [22].

Przez wysoką nefrotoksyczność pierwotnie stosowany dezoksycholan amfoterycyny (d-AmB, ang. *Amphotericin B deoxycholate*) jest stopniowo zastępowany przez nowsze formy tego antybiotyku o większej dostępności biologicznej. Powstały preparaty: liposo-

malne (L-AmB, ang. *liposomal amphotericin B*), zawiesiny koloidalne (ABCD, ang. *colloidal dispersion of amphotericin B*) oraz kompleksy lipidowe (ABLCL, ang. *amphotericin B lipid complex*). Retrospektywne badania obejmujące 431 badanych przyjmujących różne preparaty amfoterycyny B (d-AmB, n = 236; L-AmB, n = 105; ABLCL, n = 90) wykazały, że ciężka postać nefrotoksyczności rozwinęła się w przypadku 11,5% badanych otrzymujących d-AmB, 2,4% dla L-AmB i 7,2% dla ABLCL [23]. Ze wszystkich lipidowych formuacji L-AmB wykazuje najmniejszą nefrotoksyczność, prawdopodobnie jest to spowodowane upakowaniem aktywnej postaci leku w liposomy, które przez swoje rozmiary nie ulegają filtracji kłębuszkowej [22].

Jeden z zaproponowanych mechanizmów nefrotoksyczności amfoterycyny B opiera się na jej wiązaniu z cholesterolem występującym w błonach komórkowych mięśni gładkich. Powstające dzięki temu połączeniu kanały umożliwiają przepływ sodu i depolaryzację komórki, by następnie otworzyć zależne od napięcia kanały wapnia. Do ostatecznego skurczu naczyń dochodzi pośrednio, dzięki substancjom wazoaktywnym utworzonym na drodze metabolizmu kwasu arachidonowego [24]. Badania pokazały, że powinowactwo do występującego w grzybach ergosterolu jest większe niż do cholesterolu [25]. W krótkim czasie po podaniu amfoterycyny B dochodzi do zmniejszenia filtracji kłębuszkowej oraz obniżenia przepływu krwi przez nerki co może skutkować ich niedokrwieniem [24,25]. Dystalna tubulopatia objawia się hipokaliemią bez względu na rodzaj otrzymywanego przez pacjenta preparatu [26].

Leki przeciwgruźlicze

Do przeciwgruźliczych leków pierwszego rzutu zalicza się ryfampicynę, izoniazyd i etambutol. Podjęcie odpowiedniego leczenia jest istotne dla zwalczania globalnego zagrożenia zdrowotnego, którym jest gruźlica. Każdy z tych leków charakteryzuje się innym mechanizmem działania. Ryfampicyna hamuje polimerazę RNA mykobakterii zależną od DNA. Isoniazyd działa poprzez hamowanie biosyntezy kwasu mykolowego, który jest częścią ściany komórkowej prątka. Natomiast mechanizm działania etambutolu polega na hamowaniu transferazy arabinozylowej, która uczestniczy w syntezie ściany komórkowej [27]. U pacjentów stosujących standardowe leki przeciwgruźlicze niekiedy obserwuje się ostre uszkodzenie nerek (AKI, ang. *acute kidney injury*).

Przeprowadzono badanie retrospektywne wśród

1430 pacjentów, którzy chorowali na gruźlicę. W ciągu pół roku od rozpoczęcia stosowania standardowych leków AKI wystąpiło u 15 chorych. Stwierdzono, że stosowanie izoniazynu było przyczyną AKI u jednego z pacjentów, a ryfampicyny u pozostałych [28]. Ostre uszkodzenie nerek zostało również zaobserwowane u pacjenta, który stosował izoniazyd w celu profilaktycznego leczenia utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy [29]. Do przewlekłej niewydolności nerek doprowadził etambutol, który był stosowany razem z innymi lekami przeciwgruźliczymi. Okazało się, że lek ten wywołał reakcję polekową z towarzyszącą eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), której powikłaniem była CKD [30]. Uważa się, że przyczyną działania nefrotoksycznego leków z tej grupy jest stres oksydacyjny i nadmierne powstawanie wolnych rodników. Prowadzi to do zaburzenia równowagi pomiędzy genami proapoptocycznymi i antyapoptocycznymi w nerkach i w konsekwencji do apoptozy komórek i uszkodzenia narządu [31].

Bisfosfoniany

Leki te wykorzystuje się w leczeniu m.in osteoporozy pomenopauzalnej, w hiperkalcemii związanej z rakiem prostaty, szpiczakiem mnogim oraz wspomagająco w raku piersi. Bisfosfoniany są stabilnymi analogami pirofosfonianów, dzięki czemu wykazują wysokie powinowactwo do tkanki kostnej, mogą się w niej odkładać poprzez wiązanie się kryształami hydroksyapatytu. Ponadto, hamują aktywność osteoklastów prowadząc do ich apoptozy [32].

Nadmiar bisfosfonianów, który nie uległ retencji w kości, w postaci niezmienionej zostaje wydalony przez nerki. Zgromadzony lek w kościach ulega stopniowemu uwolnieniu i ponownie trafia do nerek, które w efekcie są przewlekle narażone na nefrotoksyczne działanie bisfosfonianów [33].

Mechanizm nefrotoksyczności nie został dokładnie poznany. Uszkodzenie nerek głównie przypisuje się dożylnym postaciom bisfosfonianów tj. pamidronianu, zoledronianu. Jest to prawdopodobnie związane z wytrącaniem nierozpuszczalnego bisfosfonianu wapnia w cewkach nerkowych [34]. Najbardziej poważnym powikłaniem nerkowym po podaniu *i.v.* jest ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych (FSGS, ang. *focal segmental glomerulosclerosis*), zaobserwowane po dłuższym podawaniu pamidronianu i kwasu zoledronowego. Oprócz tego

odnotowano również przypadki ostrej niewydolności nerek związanej z ostrą martwicą cewek nerkowych lub z wystąpieniem zapalenia cewkowo-śródmiąższowego [35].

W 2015 roku opublikowano w czasopiśmie BMC Cancer przypadek ogniskowego segmentalnego zapalenia kłębuszków nerkowych również po leczeniu ibandronianem. U pacjentki, z rakiem piersi i szpiczakiem mnogim w wywiadzie, w wyniku długotrwałego przyjmowania doustnie (29 miesięcy) ibandronianu wystąpił białkomocz i zespół nerczycowy. W badaniu histopatologicznym rozpoznano FSGS i zdecydowano o odstawieniu bisfosfonianu. Następnie zastosowano prednizon i takrolimus, po których zaobserwowano zmniejszenie białkomoczu. W celu wcześniejszego wykrycia ewentualnego uszkodzenia nerek spowodowanego długotrwałym stosowaniem ibandronianu, zaleca się monitorowanie białkomoczu już od początku terapii [36].

W odróżnieniu od zoledronianu i pamidronianu, ibandronian charakteryzuje się znacznie słabszym działaniem nefrotoksycznym, jednak przyczyna tego faktu nie jest dokładnie poznana. Uważa się, że jest to związane z różnicami w farmakokinetyce tych leków. Ibandronian w porównaniu do zoledronianu i pamidronianu znacznie silniej wiąże się z białkami oraz ma krótszy okres półtrwania [35,36]. Z uwagi na przypadki uszkodzenia nerek zaobserwowane w przebiegu leczenia bisfosfonianami Amerykańskie Towarzystwo Onkologiczne i FDA sformułowało wytyczne dotyczące podawania dożylnego bisfosfonianów i zaleca, aby przed każdą dawką pamidronianu lub kwasu zoledro-

nowego monitorować stężenie kreatyniny w surowicy oraz wielkości GFR. Zoledronian jest przeciwwskazany u pacjentów z GFR poniżej 35 ml/min lub u pacjentów z objawami ostrej niewydolności nerek [37].

Na koniec autorzy prezentują tabelę przedstawiającą postaci kliniczne nefrotoksyczności w zależności od stosowanego leku.

Podsumowanie

Spektrum leków, które mogą charakteryzować się nefrotoksycznością jest szerokie. W przypadku wystąpienia uszkodzenia nerek w diagnostyce różnicowej należy pamiętać o możliwości toksycznego uszkodzenia pochodzenia lekowego. W sytuacji poprzedzającej zastosowanie opisywanych przez autorów leków, zadaniem klinicyisty jest rozważenie korzyści z zastosowania leków w stosunku do ryzyka powikłań w tym nefrotoksyczności. Podjęcie decyzji o zastosowaniu danego leku należy wiązać z koniecznością monitorowania jego działań ubocznych, co wiąże się z koniecznością kontroli wartości współczynnika filtracji kłębuszkowej oraz kreatyniny i zapewnienia odpowiedniego nawodnienia. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek należy dostosować dawkę leku do wielkości GFR. Powszechnie występujący problem dotyczy wczesnego wykrywania ostrego uszkodzenia nerek u pacjentów z dotychczas prawidłową funkcją nerek, ze względu na niską czułość diagnostyczną obecnie stosowanych markerów. Przeoczenie ostrego uszkodzenia nerek niesie za sobą ryzyko rozwoju przewlekłej choroby nerek i jej progresji w kierunku schyłkowej niewydolności nerek, która wymaga leczenia

Tabela I. Postaci kliniczne nefrotoksyczności w zależności od stosowanego leku [projekt własny]

Table I. Clinical forms of nephrotoxicity depending on the drug used [an own project]

Lek/grupa leków	Postać kliniczna nefrotoksyczności
Lit	nefrogenna moczuwka prosta
Leki przeciwdrgawkowe	ostre śródmiąższowe zapalenie nerek
Diuretyki	ostre śródmiąższowe zapalenie nerek
Tetracykliny	ostre śródmiąższowe zapalenie nerek
Sulfonamidy	ostre śródmiąższowe zapalenie nerek
Amfoterycyna B	ostre śródmiąższowe zapalenie nerek
Leki przeciwgruźlicze	ostre śródmiąższowe zapalenie nerek
Bisfosfoniary	ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych

nerkozastępczego. Warto podkreślić, że poszukiwania nowych, wczesnych, czułych i specyficznych markerów funkcji nerek jest niezbędne dla wczesnego wykrycia choroby, zanim doprowadzi ona do nieodwracalnych zmian. Aktualnie nadzieje wiąże się z markerem KIM-1, NGAL-1, NAG czy FGF23.

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

- Chokhawala K, Lee S, Saadabadi A. Lithium. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls. Publishing; 2020.
- Kitanaka N, Hall FS, Uhl GR, et al. Lithium Pharmacology and a Potential Role of Lithium on Methamphetamine Abuse and Dependence. *Curr Drug Res Rev.* 2019;11(2):85-91.
- Davis J, Desmond M, Berk M. Lithium and nephrotoxicity: Unravelling the complex pathophysiological threads of the lightest metal. *Nephrology (Carlton).* 2018;23(10):897-903.
- Doornebal J, Diepenbroek A, van de Luijngaarden MWM, et al. Renal concentrating ability and glomerular filtration rate in lithium-treated patients. *Neth J Med.* 2019;77(4):139-49.
- Ganter NM, Tong K, McDonald C, et al. The clinical characteristics and correlates of lithium toxicity in a tertiary referral centre. *Ir J Med Sci.* 2019;188:1103-9.
- Hamed SA. The effect of antiepileptic drugs on the kidney function and structure. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017;10(9):993-1006.
- Im DU, Kim SC, Chau GC, et al. Carbamazepine Enhances Adipogenesis by Inhibiting Wnt/ β -catenin Expression. *Cells.* 2019;8(11):1460.
- Romoli M, Mazzocchetti P, D'Alonzo R, et al. Valproic Acid and Epilepsy: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidences. *Curr Neuropharmacol.* 2019;17(10):926-46.
- Hamed SA, Rageh TA, Mohamad AO, et al. Renal dysfunctions/injury in adult epilepsy patients treated with carbamazepine or valproate. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018;11(8):819-24.
- Koga S, Kimata T, Yamanouchi S, et al. Risk factors for sodium valproate-induced renal tubular dysfunction. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22:420-5.
- Korzeniowska K, Jabłeczka A. Leki moczopędne. *Farm Współ.* 2008;1:136-46.
- Nelson ML, Levy SB. The history of the tetracyclines. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1241:17-32.
- Chukwudi CU. rRNA Binding Sites and the Molecular Mechanism of Action of the Tetracyclines. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(8):4433-41.
- Bahrami F, Morris DL, Pourgholami MH. Tetracyclines: drugs with huge therapeutic potential. *Mini Rev Med Chem.* 2012;12(1):44-52.
- Shah KK, Pritt BS, Alexander MP. Histopathologic review of granulomatous inflammation. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2017;10:7:1-12.
- Shah S, Carter-Monroe N, Atta MG. Granulomatous interstitial nephritis. *Clin Kidney J.* 2015;8(5):516-23.
- Raghavan R, Shawar S. Mechanisms of Drug-Induced Interstitial Nephritis. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24(2):64-71.
- Zambuzzi-Carvalho PF, Fernandes AG, Valadares MC, et al. Transcriptional profile of the human pathogenic fungus *Paracoccidioides lutzii* in response to sulfamethoxazole. *Med Mycol.* 2015;53(5):477-92.
- Thiede JM, Kordus SL, Turman BJ, et al. Targeting intracellular p-aminobenzoic acid production potentiates the anti-tubercular action of antifolates. *Sci Rep.* 2016;6:38083.
- Daudon M, Frochot V, Bazin D, et al. Drug-Induced Kidney Stones and Crystalline Nephropathy: Pathophysiology, Prevention and Treatment. *Drugs.* 2018;78(2):163-201.
- Krishnan N, Perazella M. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Iran J Kidney Dis.* 2015;9(1):3-13.
- Stone NR, Bicanic T, Salim R, et al. Liposomal Amphotericin B (AmBisome®): A Review of the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Clinical Experience and Future Directions. *Drugs.* 2016;76(4):485-500.
- Falci DR, da Rosa FB, Pasqualotto AC. Comparison of nephrotoxicity associated to different lipid formulations of amphotericin B: a real-life study. *Mycoses.* 2015;58(2):104-12.
- Bes DF, Rosanova MT, Sberna N, et al. Deoxycholate amphotericin B and nephrotoxicity in the pediatric setting. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(8):e198-206.
- Hamill RJ. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs.* 2013;73(9):919-34.

26. Andrew EC, Curtis N, Coghlan B, et al. Adverse effects of amphotericin B in children; a retrospective comparison of conventional and liposomal formulations. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(5):1006-12.
27. Mukherjee A, Lodha R, Kabra SK. Pharmacokinetics of First-Line Anti-Tubercular Drugs. *Indian J Pediatr.* 2019;86(5):468-78.
28. Sakashita K, Murata K, Takahashi Y, et al. A Case Series of Acute Kidney Injury During Anti-tuberculosis Treatment. *Intern Med.* 2019;58(4):521-7.
29. De Biasio F, Aratari A, Caporuscio S, et al. Acute kidney injury: an unexpected Isoniazid-related adverse event in a patient with Crohn's disease receiving prophylactic treatment for latent tuberculosis. *Dig Liver Dis.* 2020;52(9):1065-6.
30. Jamel EG, Ahmed S. DRESS Syndrome and Chronic Renal Failure Induced by Ethambutol. *Am J Med Sci.* 2019;358(5):e19.
31. Sharma R, Battu P, Singla M, et al. Expression profile of markers of oxidative stress, injury and apoptosis in anti-tuberculosis drugs induced nephrotoxicity. *Nephrology (Carlton).* 2019;24(7):689-95.
32. Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12(12):CD003188.
33. Hirschberg R. Renal complications from bisphosphonate treatment. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2012;6(3):342-7.
34. Drosik K, Krzakowski M, Jarosz J, et al. Bisphosphonates in prevention and control of skeletal-related events in cancer patients with bone metastases. *Onkologia w Praktyce Klinicznej.* 2006;2(4):152-64.
35. ten Dam MAGJ, Hilbrands LB, Wetzels JFM. Nephrotic syndrome induced by pamidronate. *Med Oncol.* 2011;28:1196-200.
36. Jia N, Cormack FC, Xie B, et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following long-term treatment with oral ibandronate: case report and review of literature. *BMC Cancer.* 2015;22(15):535.
37. U.S. Food and Drug Administration (FDA) . Komunikat FDA dotyczący bezpieczeństwa leków: Nowe przeciwwskazanie i zaktualizowane ostrzeżenie dotyczące zaburzeń czynności nerek dla preparatu Reclast (kwas zoledronowy) [<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-new-contraindication-and-updated-warning-kidney-impairment-reclast>] (dostęp 16.12.2020)