

Polékové poškození ledvin

Markéta Kolečková, Tomáš Tichý

Ústav klinické a molekulární patologie, Univerzita Palackého a FN Olomouc

Ledviny jsou vzhledem ke své koncentrační a eliminační schopnosti častým cílem akutního i chronického lékového poškození, přičemž mechanismy jejich nefrotoxického účinku se v závislosti na lékové skupině významně liší. Histologická verifikace procesu spolu se znalostmi farmakologické anamnézy daného pacienta jsou stále zlatým standardem pro stanovení diagnózy. Z patologického hlediska mohou být léčivý více či méně ovlivněny všechny struktury ledvinného parenchymu. Nejčastěji se setkáváme s postižením renálních tubulů a intersticia, tedy obrazem ischemické či nefrotoxické akutní tubulární nekrózy a akutní, případně chronické tubulointersticiální nefritidy, s možným přechodem až do afunkčního stadia, tzv. end-stage renal disease. S menší frekvencí výskytu existují také případy imunitně zprostředkovaných glomerulopatií, glomerulopatií z přímého poškození strukturálních buněčných elementů, vaskulitid, osmotických nefróz z aplikace hypertonických roztoků a krystalových nefropatií. Cílem našeho článku je poskytnout přehled patologie a patogeneze polékového poškození ledvin ve vztahu k jednotlivým lékovým skupinám, neboť jejich znalost spolu s preventivními opatřeními má zásadní vliv na prognózu pacienta z hlediska zachování a maximální obnovy renálních funkcí.

Klíčová slova: ledviny, renální insuficience, polékové poškození, nežádoucí účinky léčiv, histologický obraz.

Drug-induced nephropathy

The kidneys are a frequent target of both acute and chronic drug-induced injury because of their concentration and elimination function. However, mechanisms of their nephrotoxicity vary in dependence on the drug group. Histological verification, along with a history of pharmacological therapy, is still regarded as a gold standard of diagnostic process. From a pathological point of view, all the structures of the renal parenchyma may be involved. In the majority of cases the involvement of renal tubules and interstitium is observed, characterized by the image of ischemic and nephrotoxic acute tubular necrosis, acute or chronic tubulointerstitial nephritis with possible transition to end-stage renal disease. In a smaller number of cases we can identify the immune-mediated glomerulopathies, direct cell injury glomerulopathies, vascular lesions, osmotic nephrosis associated with hypertonic solution application or crystalline nephropathy. The aim of our article is to provide an overview of pathology and pathogenesis of renal impairment in relation to individual drug groups. The proper knowledge of these mechanisms together with preventive approaches is in charge of patient's prognosis in terms of renal function recovery.

Key words: kidney, renal impairment, drug-induced kidney injury, adverse drug reaction, histological features.

Úvod

Ledviny histologicky představují párovou složenou tubulózni žlázu. Základní stavební a funkční jednotkou kůry renálního parenchymu je nefron, tvořený Malpighiho ledvinovým tělískem s cévním a močovým pólem, respektive klubkem krevních cév glomerulu, pojivovou tkání mezangia, obklopeným Bowmanovým pouz-

drem a navazujícími tubuly v intersticiu, které mají několik morfologicky a funkčně odlišných úseků. Ty přecházejí do sběrných kanálků dřeně, intrarenálních vývodných cest močových, vlévajícími se do ductus papillares ledvinné pánvičky.

Mezi hlavní funkce ledvin patří kromě vylučování odpadních látek, regulačních, homeostatických a endokrinních funkcí i koncentrace

a eliminace léčiv. Metabolická inaktivace a exkrece v ledvinách probíhá prostřednictvím glomerulární filtrace, aktivní tubulární sekrece a pasivní tubulární resorpce, přičemž každý z dějů má různý vliv na biochemicky odlišné skupiny látek.

Ledviny mohou být častým cílem toxického poškození, zejména u kriticky nemocných pacientů. Uvádí se, že iatrogeně navozená nefro-

toxická je zodpovědná za 20 až 30% akutních renálních selhání pacientů na jednotkách intenzivní péče, z nichž přibližně 6% vyžaduje náhradu renálních funkcí (1–4). To je potom asociováno s delší dobou hospitalizace, zvýšenými náklady na léčbu, ale i zvýšenou mortalitou. Zatímco akutní poškození ledvin (AKI) je relativně častou, léčivou navozenou, komplikací, chronické postižení se vyskytuje daleko v menším počtu případů (5). Cílem našeho článku je poskytnout přehled patologie a patogeneze polékové poškození ledvin a jejich nejčastější příčiny.

Poléková nefropatie může vzniknout přímým poškozením součástí ledvinného parenchymu, tedy glomerulů, intersticia, tubulů a intraparenchymatózních cév či nepřímo ovlivněním renálního krevního průtoku. Z patologického hlediska dominuje postižení tubulů a intersticia, reprezentováno obrazem ischemické či nefrotoxické akutní tubulární nekrózy a akutní, případně chronické tubulointersticiální nefritidy s možným přechodem až do afunkčního stadia, tzv. end-stage renal disease (ESRD). S menší frekvencí výskytu jsou zastoupeny také případy imunitně zprostředkovaných glomerulopatií, glomerulopatií z přímého poškození strukturálních buněčných elementů, tedy podocytů, endotelií a buněk mezangia, dále vaskulitid, osmotických nefróz po aplikaci hypertonických roztoků a v neposlední řadě i krystalových nefropatií. Přehled patologických jednotek spolu se zástupci jednotlivých lékových skupin uvádíme v tabulce 1. Histologická verifikace spolu s farmakologickou anamnézou jsou stále zlatým standardem pro stanovení diagnózy.

Akutní a chronické poškození ledvin

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) definuje AKI zvýšením sérového kreatininu o $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ μ mol/l) během 48 hodin nebo 1,5násobným vzestupem kreatininu oproti výchozí hodnotě či snížením diurézy pod 0,5 ml/kg za hodinu po dobu více než 6 hodin (6). Zahnuje široké spektrum stavů od renální dysfunkce s mírným zvýšením sérového kreatininu až po anurické selhání ledvin vyžadující mimotělní očišťovací metody. Příčin akutního renálního selhání je celá řada. Může vzniknout na podkladě ischemického či nefrotoxického poškození ledvin (akutní tubulární nekrózy), kardiálního onemocnění

Tab. 1. Přehled léčiv indukovaných patologických jednotek v renálním parenchymu

Akutní tubulární nekróza (ATN)	
Ischemická ATN	COX inhibitory, ACE-inhibitory, blokátory angiotensinových receptorů
Nefrotoxická ATN	aminoglykosidy, amfotericin B, radiokontrastní látky, inhibitory kalcineurinu, cisplatin, ifosfamid, foskarnet, pentamidin, sulfonamidy, acyklovir, indinavir, inhibitory mTOR, statiny, fibráty
Tubulointersticiální nefritidy	5-aminosalicyláty, inhibitory protonové pumpy, penicilin, cefalosporiny, rifampicin
Glomerulopatie	
Z přímého poškození:	
<i>Podocytů</i>	interferony, bisfosfonáty lithium, NSAID, anabolické steroidy, chlorochin a hydroxychlorochin
<i>Endotelií</i>	inhibitory angiogeneze, mitomycin-C, gemcitabin, cisplatin, oxymorphon
<i>Buněk mezangia</i>	součásti tabákového kouře
Imunitně zprostředkované:	solí zlata, penicilamin, kaptopril, NSAID, prokainamid, hydralazin, inhibitory TNF- α
Osmotická nefróza	mannitol, sacharóza, dextran, IVIG, radiokontrastní látky, hydroxyethylškrob
Krystalová nefropatie	sulfonamidy, chinolony, nitrofurantoin, indinavir, tenofovir, acyklovir, methotrexát, ciprofloxacín, acetazolamid
Vaskulopatie	inhibitory kalcineurinu

(akutní infarkt myokardu, městnavé srdeční selhání, tamponáda srdeční, kardiogenní šok, kardiorenální syndrom, chlopenní vady, infekční endokarditida), jaterního onemocnění (hepatorenální syndrom, jaterní cirhóza, hepatitidy), dále infekčního, zánětlivého (seps, diseminovaná intravaskulární koagulopatie, glomerulonefritidy, pyelonefritidy, tubulointersticiální nefritidy, vaskulitidy, hemolyticko-uremický syndrom) a nádorového onemocnění ledvin, systémového onemocnění pojiva (systémový lupus erythematoses, Sjögrenův syndrom), obstrukce vývodných cest močových. V mnoha případech jsou rovněž příčiny vzniku multifaktoriální. Mezi rizikové faktory polékové AKI patří vyšší věk, snížená hydratace, a to zejména starších jedinců v době akutního stavu, dále již existující chronické onemocnění ledvin, současné podávání více nefrotoxických léčiv či dlouhodobá a vysoce dávkovaná terapie.

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je společností KDIGO definováno jako poškození ledvin či snížená glomerulární filtrace na méně než 60 ml/min/1,73 m² po dobu nejméně tří měsíců (7). Prevalence tohoto postižení se liší mezi evropskými státy a je věkově i rasově podmíněná. V porovnání se Spojenými státy americkými, kde je prevalence ESRD udávána okolo 11%, je evropská populace v zastoupení 9,4% (8, 9). Kromě možného přechodu do chronického renálního selhání, je CKD mimo jiné asociováno také s nezanedbatelným rizikem kardiovaskulárního onemocnění a mortality (10). Mezi nejčastější příčiny CKD a chronického selhání ledvin patří diabetická nefropatie, chronická

glomerulonefritida, chronická pyelonefritida, hypertenze a dlouhodobé užívání analgetik.

Akutní tubulární nekróza (ATN)

ATN jakožto nejčastější příčina AKI renálního původu je definována jako reverzibilní destrukce epitelových buněk tubulů s akutním potlačením renálních funkcí. Má tři fáze. Ve fázi iniciální, charakterizované náhlým poklesem glomerulární filtrace a zvýšením sérové urey a kreatininu bezprostředně po expozici inzultu, lze ještě zabránit progresi do druhé oligurické, rozvinuté fáze s perzistencí stavu po dobu 1 až 2 týdny. Třetí polyurická a reparativní fáze je spojena již s obnovou tubulárních funkcí a postupnou normalizací laboratorních hodnot. Dle etiologie procesu lze ATN rozdělit na ischemickou a nefrotoxickou.

Ischemická akutní tubulární nekróza

Za ischemickou ATN jsou zodpovědné hypovolemické stavy (krvácení, popáleniny, deplece tekutin gastrointestinálním traktem či ledvinami), stavy spojené se sníženým srdečním výdejem, anafylaxe a seps se systémovou vazodilatací, diseminovaná intravaskulární koagulopatie, vazokonstrikce renálních cév (cyklosporiny, amfotericin B, vazopresory bez předchozí dostatečné volumové resuscitace, hyperkalcemie) a poškození autoregulační odpovědi ledvin (inhibitory cyklooxygenázy, inhibitory angiotensin-konvertující enzym, blokátory angiotensinových receptorů). V mikroskopickém obraze při časných změnách dominuje edém intersticia, fokální či difúzní deskvamace epitelové výstelky tubulů

do lumen s jejich následnou obstrukcí, dilatace proximálních tubulů se snížením až ztrátou PAS pozitivní kartáčového lemu kubického epitelu a tvorbou hyalinních válců precipitací Tamm-Horsfalova glykoproteinu.

Nefrotoxická akutní tubulární nekróza

Nefrotoxická AKT může být vyvolána jak exogenním podáním látek (aminoglykosidy, amfotericin B, radiokontrastní látky, inhibitory kalcineurinu, cisplatina, ifosfamid, foskarnet, pentamidin, sulfonamidy, acyklovir, indinavir, inhibitory mTOR), tak endogenně v důsledku přímého toxického působení myoglobinu při rhabdomyolýze traumatického, zánětlivého či polékového původu (statiny, fibráty), hemoglobinu (postransfuzní rekce, malárie) s podílem hypotenze a snížené renální perfuze, krystalů či precipitací imunoglobulinů u pacientů s mnohočetným myelomem. Histologicky je charakterizována extenzivní nekrotizací epitelu proximálních tubulů (obr. 1).

Aminoglykosidy se řadí mezi baktericidní antibiotika, která se nemetabolizují a jsou vylučována glomerulární filtrací. Aktivním transportem se dostávají do buněk proximálních tubulů, kde poškozují lysozomy či jsou vázány na kalcium senzitivizující receptory apikální membrány tubulů s následným intravitálním odumřením tkáně. Navzdory své potenciální nefrotoxicitě a ototoxicitě se užívají k léčbě těžkých gram-negativních infekcí. AKI jako komplikace léčby je zaznamenávána v 10 až 20 % případů (11, 12). Za nejvíce rizikové je z hlediska toxicity považován neomycin, méně gentamycin, tobramycin, amikacin a nejméně streptomycin. Kromě typu léčiva se mezi rizikové faktory řadí dále jejich sérová hladina, kumulativní dávka, průběh a frekvence podávání léčiva, věk pacienta, již přítomná renální porucha, porucha jaterních

funkcí s hypoalbuminemií či současně podávání léčiv s nefrotoxickým účinkem (amfotericin B, cisplatina, radiokontrastní látky).

Vankomycin je baktericidní antibiotikum, užívané k léčbě infekce methicilin rezistentním *Staphylococcus aureus*, jehož účinnost není závislá na koncentraci, nýbrž na čase. Z přibližně 50 % koluje vázán na proteiny, nemetabolizuje se a je vylučován glomerulární filtrací. Prevalence jeho nefrotoxicity kolísá mezi 6 a 30 % (13, 14).

Amfotericin B je polyenové širokospektré fungistatické až fungicidní antimykotikum. Přímou vazbou na buňky sběrných kanálků zvyšují buněčnou permeabilitu, způsobují ztrátu natria, magnezia a potassia a v neposlední řadě vazokonstrikci vas afferens. Mezi rizikové faktory jeho nefrotoxického účinku je řazena vysoká individuální a kumulativní dávka, hypovolemie, hypokalemie, již existující porucha renálních funkcí a současně podávání ciklosporinu. Určitý stupeň renální dysfunkce bývá pozorován u více než 60 % léčených pacientů (15).

Kontrastní nefropatie, definována jako zvýšení sérového kreatininu o více než 25 % či 44 μmol/l mezi 48 až 72 hodinami po intravenózní aplikaci radiokontrastní látky a při vyloučení ostatních možných příčin AKI, je třetí nejčastější příčinou vedoucí k selhání ledvin během hospitalizace. Po intraarteriálním podání jodové kontrastní látky se objevuje u 2 až 7 % běžné populace, avšak u rizikové populace je incidence výskytu zvýšena na 14,5 až 55 % (16). Ohroženi jsou zejména pacienti vyššího věku (nad 75 let) s poruchou renálních funkcí (chronická renální insuficience 3. a vyššího stupně), volumovou deplecí, hypertenzí, diabetem a současnou terapií jinými nefrotoxickými léčivy. V patogenezi tubulárního poškození se uplatňuje hypoxie dřeně renálního parenchymu. Nefrotoxická může být způsobena jednak adenosinem a endotelinem zprostředkovanou vazokonstrikcí, přímým poškozením buněk tubulů a sběrných kanálků (jodové kontrastní látky) či alterací průtoku krve ledvinami hyperosmolárními kontrastními látkami (17, 18).

Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu a blokátory angiotensinových receptorů snižují intraglomerulární tlak selektivně inhibicí angiotensinem II zprostředkovanou vazokonstrikcí eferentní arterioly. Následkem může být zvýšení sérového kreatininu až o 30%. Pokles glomerulární filtrace je pozorován za 3 až 5 dnů po iniciálním podání léčiv a je stabilizován po 7 dnech

(12). Patologické stavy jako snížení renálního intravaskulárního volumu, dekompenzované srdeční selhání, šokový stav různého původu či bilaterální stenóza renálních arterií mohou být příčiny prerennálního AKI.

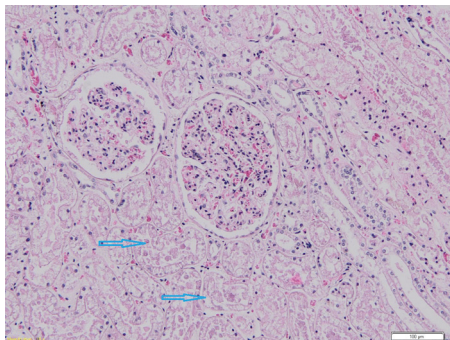
Nesteroidní antiflogistika (NSAID) včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) inhibují konverzi kyseliny arachidonové na prostaglandiny, prostacyklin a tromboxan. Mezi hlavní limitace jejich užití patří gastrointestinální a také renální nežádoucí účinky, které jsou závislé na dávce a současně terapií jinými nefrotoxickými léčivy (aminoglykosidy, ACE inhibitory, blokátory angiotensinového receptoru). Za nejrizikovější z hlediska renálního poškození je považován indomethacin, za nejméně rizikový pak aspirin (19). Poléková akutní intersticiální nefritida, minimální změny glomerulů, membranózní nefropatie či nekróza papily jsou další možné histologické obrazy jejich nefrotoxického účinku. Ačkoliv byly selektivní inhibitory COX-2 považovány za léčiva redukující možnou orgánovou toxicitu, v literatuře byl zaznamenán jejich určitý vztah s AKI a hyperkalemií u pacientů s preexistující poruchou renálních funkcí a volumovou deplecí (20, 21).

Klinické využití inhibitorů kalcineurinu je stále limitováno jejich akutním i chronickým nefrotoxickým efektem, který se může projevit jak časně, tak i v odstupech týdnů až měsíců po zahájení léčby. Mechanismem účinku zástupců této skupiny je inhibice syntézy interleukinu 2, redukce T-lymfocytární proliferace a tvorby vazodilatačních faktorů prostacyklinu či nitrátů, aktivace renin-angiotensin-aldosteronového, endotelinového a sympatického nervového systému, čímž přispívají ke vzniku endotelové dysfunkce a orgánového poškození nejen v důsledku arteriální hypertenze. Vazokonstrikce vas afferens i efferens vede ke snížení průtoku krve ledvinami a tedy i k redukcii glomerulární filtrace. Zatímco akutní změny mohou být redukovány úpravou dávky a koncentrace v séru, chronická nefropatie je zpravidla již ireverzibilní (22, 23, 24).

Tubulointersticiální nefritidy (TIN)

Akutní TIN jsou odpovědné za 3 až 15 % léky indukovaných akutních renálních selhání. Mezi jejich příčiny jsou kromě polékové přecitlivělosti řazeny mimo jiné i různá autoimunitní a systémová onemocnění či infekce (bakteriální, virové, plísňové), případně může etiologie zůstat

Obr. 1. Akutní tubulární nekróza (ATN). Kompletní nekróza výstelky proximálních tubulů (modrá šipka)



neobjasněna (idiopatická forma). TIN vznikají následkem idiosynkratické zánětlivé reakce nezávislé na dávce. Uplatňuje se zde imunopatologická reakce IV. typu, tedy opožděný (buněčný) typ přecitlivělosti. V mikroskopickém obraze je pro léky indukované TIN potom typický zánětlivý infiltrát v oblasti intersticia a bazální membrány tubulů, který je tvořen převážně T-lymfocyty (71,7%), dále monocyty (15,2%) s příměsí plazmocytů, eozinofilních a neutrofilních granulocytů a histiocytárních makrofágů (25). Spolu s edematózním prosáknutím tkáně a tvorbou případných granulomů tvoří typický nále. Diagnóza akutní TIN by měla být tudíž zvažována u pacientů s klinickými známkami hypersenzitivní reakce a patřičnou farmakologickou anamnézou. V případě chybné rezoluce, tedy aktivní účasti fagocytujících makrofágů, může proces z akutní fáze přejít do obrazu fáze subakutní či chronické TIN s intersticiální fibrózou a atrofií tubulů (obr. 2). Doba mezi expozicí léčivem a rozvojem TIN se uvádí mezi 7–10 dny, avšak může být modifikována vlivem opakované expozice léčivu či určitou lékovou skupinou, jakou jsou například NSAID (26).

5-Aminosalicyláty jsou skupinou léčiv užívaných k léčbě nespecifických střevních zánětů či některých revmatických onemocnění (revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida). Kromě idiosynkratie byla v případě jejich potenciálního nefrotoxického účinku identifikována i asociace s HLA-DRB1, tedy genetickým podkladem. Ve studii provedené na 151 pacientech léčených pro nespecifický střevní zánět bylo zjištěno, že průměrná doba mezi zahájením léčby aminosalicyláty a rozvojem renálního postižení je 3 roky, přičemž pouze 30% případů dosáhlo plné obnovy renálních funkcí. V 10% případů bylo třeba přistoupit k mimotělním očišťovacím metodám (27). Rozsáhlá britská epidemiologická studie pak zjistila incidenci výskytu renálního postižení okolo 0,17 na 100 případů, přičemž pouze 13% mělo histologicky verifikovanou TIN (28).

Inhibitory protonové pumpy (PPI) neboli blokátory H⁺/K⁺ ATPázy potlačují sekreci HCl parietálními buňkami žaludeční sliznice. Zvýšením hladiny dimethylargininu a inhibicí produkce oxidu dusnatého participují prostřednictvím enzymu xantin-oxidoreduktázy na vzniku endotelové dysfunkce. Incidence akutních TIN byla ročně vyčíslena mezi 0,32 a 0,11 na 1 000 pacientů léčených PPI, kteří disponují až dvojnásobně

vyšším rizikem vzniku AKI v průběhu 120 dní od iniciálního podání. Navíc bylo prokázáno, že dlouhodobá terapie zvyšuje riziko chronického postižení ledvin, a to i bez závislosti na přítomnosti akutního stadia TIN (29, 30, 31).

Rifampicin je úzkospektré, bakteriostatické, ve vyšších dávkách baktericidní antibiotikum, používané především k léčbě tuberkulózy. V této souvislosti byly popsány případy vzniku imunitně zprostředkované hemolytické anémie, trombocytopenie, hepatitidy a akutního renálního selhání na podkladě těžké akutní TIN vyžadující dialýzu, případně i transplantaci ledvin (32, 33, 34).

Peniciliny a cefalosporiny jsou asociovány s rozvojem příznaků hypersenzitivity až v 10% případů (25, 35). Vznik akutní TIN je popisován za několik dní až týdnů od zahájení užívání těchto β-laktamových antibiotik, zejména methicilinu. Z non-β-laktamových antibiotik dominují u predisponovaných jedinců kromě výše zmíněného rifampicinu i sulfonamidy.

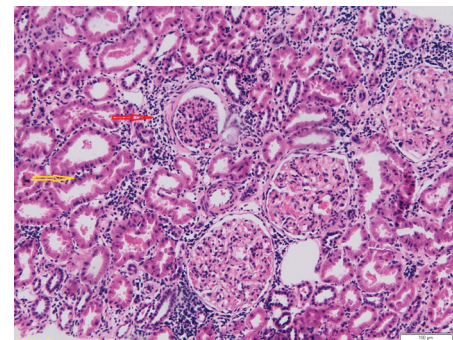
Glomerulopatie

V patogenezi léky indukované glomerulopatie hraje roli přímé poškození buněčných elementů nebo poškození struktur zprostředkované imunitní reakcí.

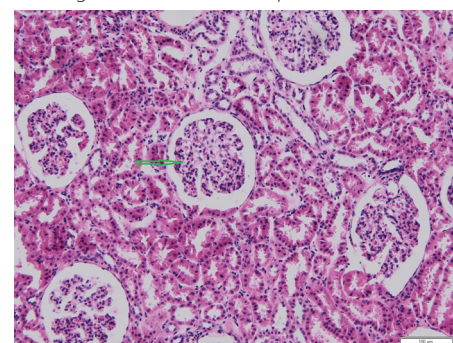
Glomerulopatie z přímého poškození buněčných elementů

V případě mechanismu přímého poškození jsou zahrnuty podocyty, endotelie a mesangiální buňky, tvořící s bazální membránou filtrační bariéru ledvinového parenchymu. Histologicky se v rámci poškození podocytů můžeme setkat s obrazem minimálních změn glomerulů (obr. 3), fokální segmentální glomerulosklerózy a jejích variant. Z lékových skupin se uplatňují interferony, bisfosfonáty (pamidronát), lithium, NSAID, anabolické steroidy a antimalarika (chlorochin a hydroxychlorochin). Dysfunkce endotelii je dávaná do souvislosti s trombotickou mikroangiopatií, zapříčiněnou nadbytkem multimerů von Willebrandova faktoru při deficitu ADAMTS13 enzymu ze skupiny metaloproteináz, dále tvorbou mikroaneurysmat, glomerulární endoteliozou či lýzou mesangia. Mezi léčiva cílicí na endotel jsou řazeny inhibitory angiogeneze, rozsáhle užívané nejen v protinádorové léčbě, mitomycin-C, gemcitabin, cisplatina nebo

Obr. 2. Tubulointersticiální nefritida (TIN). Lymfocytární zánětlivý infiltrát s příměsí neutrofilů v intersticiu, mírným edémem, fibrózou (červená šipka) a tubulitidou (žlutá šipka)

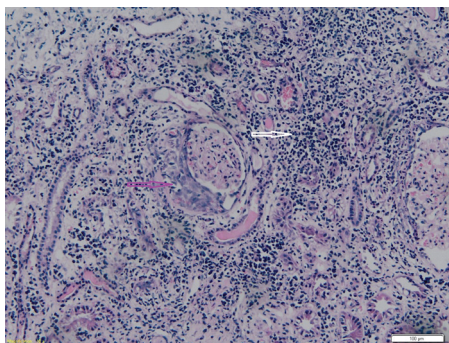


Obr. 3. Minimální změny glomerulů. Mírná mezangiální hypercelularita s lehkým zmožením mezangiální matrix (zelená šipka)

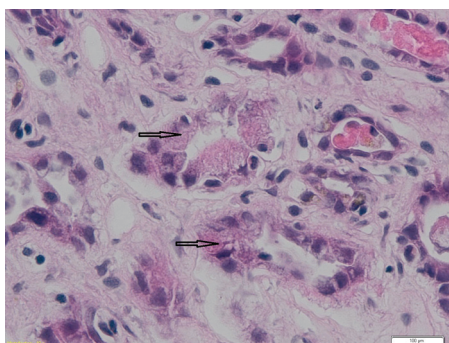


například opioidní analgetikum oxymorphon. Inhibitory vaskulárního endotelového růstového faktoru (anti-VEGF), zejména monoklonální protilátka bevacizumab, indukují odloučení endotelii, proteinurii, hypertenzi a supresi proteinu nefrinu, důležitého pro kompaktnost struktury glomerulu. Incidence nefrotoxického účinku anti-VEGF léčiv se v různých studiích liší v závislosti na současné přítomnosti predispozičních faktorů, avšak bez ohledu na dávku (36). Mitomycin-C, protinádorové antibiotikum s alkylačním účinkem, a gemcitabin, pyrimidinový antimetabolit, mají naopak nefrotoxický účinek závislý na dávce. Incidence výskytu AKI po podání mitomycinu-C je mezi 4 až 15%, zatímco u gemcitabinu je udávána výrazně níže, a to do 2,4% (25, 37). Alkylační cytostatikum cisplatina je široce používáno v léčbě karcinomů hlavy a krku, malobuněčného karcinomu plic, či karcinomů urogenitálního systému, u níž se incidence renální insuficience po ukončení léčby objevuje až u 15% případů (38, 39). Při postižení mezangiálních buněk vidáme obraz tzv. idiopatické glomerulosklerózy, v jejíž patogenezi hraje významnou roli tabákový kouř spolu s hypertenzí (25).

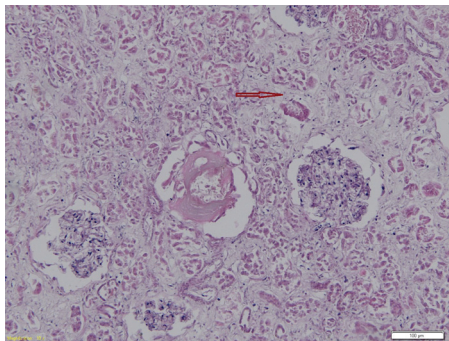
Obr. 4. Akutní nekrotizující pauciimunní glomerulonefritida se srpkami. Nekróza a celulární srpky glomerulu (fialová šipka), subakutní TIN (bílá šipka)



Obr. 5. Osmotická vakuolární dystrofie buněk proximálních tubulů. Pěnitý vzhled buněk proximálních tubulů (černá šipka)



Obr. 6. Krystalová nefropatie. Precipitace krystalů v tubulech s fibrózou intersticia (tmavě červená šipka)



Glomerulopatie zprostředkovaná imunitní reakcí

Imunitně zprostředkovaná glomerulopatie je vyvolána tvorbou protilátek proti určitým antigenním determinantům, která se klinicky manifestuje jako autoimunitní onemocnění. Řadíme sem vaskulitidy způsobené buď přímo protilátkami, imunitními komplexy či vaskulitidy vyvolané protilátkami proti komponentám cytoplazmy neutrofilů (ANCA). Dalším morfologickým projevem polékové poškození může být i membranózní nefropatie, charakterizována difúzním a globálním poškozením glomerulů s tvorbou IgG a C3 granulárních depozitů subepitelově mezi bazální membránou a podocyty,

detekovatelných pomocí imunofluorescenčních metod či elektronového mikroskopu. Tento obraz je typický pro léčiva jakými jsou například soli zlata, penicilamin, kaptopril a NSAID. Na rozdíl od předchozí jednotky se léky indukovaná ANCA pozitivní glomerulonefritida (pauciimunitní) projevuje jako nekrotizující zánět s tvorbou srpků, avšak s absencí depozit (obr. 4).

Osmotická nefróza

Infuze hypertonického roztoku mannitolu, sacharózy, dextranu, intravenózního imunoglobulinu, radiokontrastní látky či plazmaexpandéru hydroxyethylskrobu může mít, zvláště u pacientů s již přítomnou renální poruchou a vyššího věku, za následek osmotickou vakuolární dystrofii buněk proximálního tubulu ledvin (obr. 5). Ta je charakterizována edémem a vakuolizací cytoplazmy tubulárních buněk se zúžením až uzávěrem lumen kanálků. V průběhu několika dnů od aplikace léčiva může dojít až zpravidla k akutnímu, oligurickému a reverzibilnímu selhání ledvin (12, 40, 41, 42).

Krystalová nefropatie

Polékovou krystalovou nefropatii vyvolávají v moči relativně nerozpustná léčiva jako jsou například sulfonamidová antibiotika, chinolony, nitrofurantoin, inhibitory proteáz (indinavir), inhibitory reverzní transkriptázy (tenofovir), acyklovir, methotrexát, ciprofloxacin, diuretika (acetazolamid) či protinádorová terapie (tumor lysis syndrom), a to precipitací krystalů zejména v distálních tubulech (obr. 6). Mezi rizikové faktory tvorby krystalů a renálního poškození je obecně řazena dehydratace, vysoká dávka podávaného léčiva, hodnota pH moči více než 6, přítomná metabolická porucha a současné podávání dalších preparátů s obdobným nefrotoickým účinkem (12). Tenofovir je kromě AKI mimo jiné asociován s reverzibilním poškozením proximálních tubulů, rozvojem Fanconioho syndromu a nefrogenního diabetes insipidus.

Vaskulopatie

Cyclosporin a takrolimus jsou léčiva s imunosupresivním účinkem založeným na inhibici kalcineurinu, která výrazně zlepšila přežívání pacientů po orgánové transplantaci. Oba tyto léky mohou však v odstupu dnů až měsíců vyvolávat v ledvině parenchymu změny na úrovni funkční i strukturální (43). Akutní změny zahrnují

obraz arteriopatie, vakuolární dystrofie tubulů a trombotické mikroangiopatie. Při postižení cévních struktur bývá histologicky v časných stadiích spatřen edém hladkých svalových buněk medie, endotelii intimy, u chronických forem pak s následnou nodulární hyalinózou medie a adventicie, intersticiální fibrózou, tubulární atrofii a mikrokalcifikacemi, globální či fokálně segmentální glomerulosklerózou. Trombotická mikroangiopatie se v ledvinách manifestuje jako přítomnost mikrotrombů z hyperagregace trombocytů v aferentní arteriole a glomerulu. Všechny výše popsané změny pak ve svém důsledku vedou k vaskulární okluzi a ischemii. V diferenciální diagnostice je nutné v korelaci s klinickými informacemi vyloučit případnou diabetickou nefropatii, jejíž odlišení může být vzhledem k podobnému obrazu poměrně obtížné.

Prevence

Prevence polékové poškození ledvin zahrnuje především pravidelné kontroly renálních funkcí. Zdůraznit je třeba sledování glomerulární filtrace před podáním léků vylučovaných převážně ledvinami s úpravou dávkování či intervalu podávání v závislosti na její aktuální hodnotě. Pokud je to možné, je doporučeno se vyvarovat současného podání více nefrotoických léčiv či léčiv ovlivňujících renální hemodynamiku. Zvláštní pozornost je vhodné věnovat pacientům s přítomnými rizikovými faktory pro rozvoj renální insuficience.

Na základě pečlivého zvážení rizika a benefitu léčby je třeba hledat terapeutické či diagnostické postupy s minimálním možným rizikem. Pokud se nelze zcela vyhnout podání nefrotoického léku, je potřeba minimalizovat dávku a dobu aplikace užívaného léčiva s potenciálním nefrotoickým účinkem. Vždy je vhodné zajistit dostatečný příjem tekutin a zamezit jejich nadměrným ztrátám. V neposlední řadě je doporučeno zajistit nefroprotektivní režimová opatření. Nezbytnou podmínkou je vzdělávání lékařů o tomto typu nežádoucích účinků léků.

Závěr

Iatrogeně navozená nefrotoxicita je zodpovědná za 20 až 30% akutních poškození ledvin u kriticky nemocných pacientů. To je spojeno s delší dobou hospitalizace, zvýšenými náklady

na léčbu i zvýšenou mortalitou. Přestože polékové chronické onemocnění ledvin je méně časté, její incidence stále narůstá a je třeba se v obojí, výše zmiňované problematice patřičně orientovat. Identifikace probíhajícího patologického

procesu prostřednictvím renální biopsie spolu se znalostmi farmakologické anamnézy daného pacienta a mechanismů účinku užívaných léčiv jsou zlatým standardem pro určení etiologie a diagnózy. S uvědoměním si predisponujících

faktorů a zahájením preventivních opatření má pak tato kombinace poznatků zásadní vliv na prognózu pacienta z hlediska zachování a maximální obnovy renálních funkcí.

Podpořeno grantem LF_2017_021

LITERATURA

- Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015; 41(8): 1411–1423.
- Uchino S. The epidemiology of acute renal failure in the world. *Curr Opin Crit Care.* 2006; 12(6): 538–543.
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005; 294(7): 813–818.
- Dobrucká K. Polékové poškození ledvin. *Prakt. lékařn.* 2014; 10(4): 137–141.
- Tisdale JE, Miller DA. Drug induced diseases. Prevention, Detection, and Management, 2nd Edition In: *Drug-Induced Diseases of the Kidney & Fluid & Electrolyte Disorders.* 2010, American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 853–872. ISBN: 978-58528-205-0.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group.* *Kidney Int* 2012; Suppl. 2: 1–138.
- Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017; 92(1): 26–36.
- Mercadal L, Franck JE, Metzger M, et al. REIN Registry. Hemodiafiltration Versus Hemodialysis and Survival in Patients With ESRD: The French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) Registry. *Am J Kidney Dis.* 2016.
- Stengel B, Couchoud C. Chronic Kidney Disease Prevalence and Treated End-Stage Renal Disease Incidence: A Complex Relationship. 2015; 68(2): 247–255.
- De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R, et al. ANMCO-SIN Research Group. Prevalence and cardiovascular risk profile of chronic kidney disease in Italy: results of the 2008-12 National Health Examination Survey. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30(5): 806–814.
- Croes S, Koop AH, van Gils SA, et al. Efficacy, nephrotoxicity and ototoxicity of aminoglycosides, mathematically modelled for modelling-supported therapeutic drug monitoring. *Eur J Pharm Sci.* 2012; 45(1–2): 90–100.
- Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2008; 36(4 Suppl): S216–223.
- Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL. The Nephrotoxicity of Vancomycin. *Clin Pharmacol Ther.* 2017; 102(3): 459–469.
- Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, et al. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med.* 2006; 166(19): 2138–2144.
- Tonin FS, Steimbach LM, Borba HH, et al. Efficacy and safety of amphotericin B formulations: a network meta-analysis and a multicriteria decision analysis. *J Pharm Pharmacol.* 2017 Aug 17. doi: 10.1111/jphp.12802. [Epub ahead of print]
- Svoboda L. Poškození ledvin kontrastní látkou. *Med. Pro Praxi* 2007; 4(10): 410–415.
- Kiss N, Hamar P. Histopathological Evaluation of Contrast-Induced Acute Kidney Injury Rodent Models. *Biomed Res Int.* 2016; 2016: 3763250. Epub 2016 Nov 16.
- Mamoulakis C, Tsarouhas K, Fragkiadoulaki I, et al. Contrast-induced nephropathy: Basic concepts, pathophysiological implications and prevention strategies. *Pharmacol Ther.* 2017 Jun 19. pii: S0163-7258(17)30157-2. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.06.009. [Epub ahead of print].
- Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med.* 1999; 106(5B): 13S–24S.
- Brater DC. Anti-inflammatory agents and renal function. *Semin Arthritis Rheum.* 2002; 32(3 Suppl 1): 33–42.
- Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000; 133(1): 1–9.
- Mathis AS, Egloff G, Ghin HL. Calcineurin inhibitor sparing strategies in renal transplantation, part one: Late sparing strategies. *World J Transplant.* 2014; 4(2): 57–80.
- Tanabe K. Calcineurin inhibitors in renal transplantation: what is the best option? *Drugs.* 2003; 63(15): 1535–1548.
- Morales JM, Andres A, Rengel M, et al. Influence of cyclosporin, tacrolimus and rapamycin on renal function and arterial hypertension after renal transplantation. *ephrol Dial Transplant.* 2001; 16 Suppl 1: 121–124.
- Paueksakon P, Fogo AB. Drug-induced nephropathies. *Histopathology.* 2017; 70(1): 94–108.
- Rossett J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2001; 60(2): 804–817.
- Heap GA, So K, Weedon M, et al. Clinical Features and HLA Association of 5-Aminosalicylate (5-ASA)-induced Nephrotoxicity in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016; 10(2): 149–158.
- Van Staa TP, Travis S, Leufkens HGM, et al. 5-Aminosalicylic acids and the risk of renal disease: a large British epidemiologic study. *Gastroenterology* 2004; 126: 1733–1739.
- Arif F. Nephrotoxic potential of proton pump inhibitors. *Eur J Intern Med.* 2017; 42: e16
- 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): E166–171.
- Pinheiro LC, Oliveira-Paula GH, Portella RL, et al. Omeprazole impairs vascular redox biology and causes xanthine oxidoreductase-mediated endothelial dysfunction. *Redox Biol.* 2016; 9: 134–143.
- De Vriese AS, Robbrecht DL, Vanholder RC, et al. Rifampicin-associated acute renal failure: pathophysiologic, immunologic, and clinical features. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31(1): 108–115.
- Chiba S, Tsuchiya K, Sakashita H, et al. Rifampicin-induced acute kidney injury during the initial treatment for pulmonary tuberculosis: a case report and literature review. *Intern Med.* 2013; 52(21): 2457–2460.
- Manika K, Tasiopoulou K, Vlogiaris L, et al. Rifampicin-associated acute renal failure and hemolysis: a rather uncommon but severe complication. *Ren Fail.* 2013; 35(8): 1179–1181.
- Amsler E, Soria A. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Rev Med Interne.* 2017 Jul 25. doi: 10.1016/j.revmed.2017.06.020. [Epub ahead of print]
- Gurevich F, Perazella MA. Renal effects of anti-angiogenesis therapy: update for the internist. *Am J Med.* 2009; 122(4): 322–328.
- Zakarija A, Bennett C. Drug-induced thrombotic microangiopathy. *Semin Thromb Hemost.* 2005; 31(6): 681–690.
- Khurana R, Deswal S, Prakash C, et al. Cisplatin Induced Renal Insufficiency Measured by Glomerular Filtration Rate with 99mTc-DTPA and by using Serum Creatinine based Formulae: A Prospective Study. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10(12): XC05–XC07.
- Nematbakhsh M, Pezeshki Z, Eshraghi JF, et al. Cisplatin-Induced Nephrotoxicity; Protective Supplements and Gender Differences *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017; 18(2): 295–314.
- Simon TP, Schuerholz T, Hüter L, et al. Impairment of renal function using hyperoncotic colloids in a two hit model of shock: a prospective randomized study. *Crit Care.* 2012; 16(1): R16.
- Nomani AZ, Nabi Z, Rashid H, et al. Osmotic nephrosis with mannitol: review article. *Ren Fail.* 2014; 36(7): 1169–1176.
- Linkermann A, Heller JO, Prókaí A, et al. The RIP1-kinase inhibitor necrostatin-1 prevents osmotic nephrosis and contrast-induced AKI in mice. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24(10): 1545–1557.
- Loh AH, Cohen AH. Drug-induced kidney disease--pathology and current concepts. *Ann Acad Med Singapore.* 2009; 38(3): 240–250.