

UDK 615.035.2:616.61
COBISS.SR-ID 203019273

NEFROTOKSIČNOST IZAZVANA LEKOVIMA: AKTUELNI KONCEPTI I KLINIČKE IMPLIKACIJE

Biserka Tirmenštajn Janković

ODELJENJE NEFROLOGIJE I HEMODIJALIZE, ZDRAVSTVENI CENTAR "ZAJEČAR"

Sažetak: Nefrotoksičnost izazvana lekovima predstavlja značajan klinički problem i jedan je od vodećih uzroka akutnog oštećenja bubrega, naročito kod hospitalizovanih bolesnika, starijih osoba i osoba sa hroničnom bubrežnom bolešću. Zbog visokog protoka krvi kroz bubrege, složene tubularne funkcije i aktivnih transportnih mehanizama, bubrezi su posebno podložni štetnim dejstvima lekova i njihovih metabolita. Procenjuje se da lekovi učestvuju u nastanku 20–25% slučajeva akutnog oštećenja bubrega kod odraslih, dok je učestalost značajno veća kod kritično obolelih pacijenata.

Cilj ovog rada je prikaz savremenih saznanja o epidemiologiji, faktorima rizika, klasifikaciji, dijagnostici i kliničkim manifestacijama nefrotoksičnosti izazvane lekovima. Posebna pažnja posvećena je savremenim klasifikacionim sistemima zasnovanim na lokalizaciji oštećenja, kliničkim fenotipovima i biomarkerima bubrežne disfunkcije i oštećenja. Prikazani su najvažniji mehanizmi nastanka bubrežnog oštećenja, uključujući hemodinamske poremećaje, direktnu tubularnu toksičnost, imunološki posredovana oštećenja, kristalne nefropatije, rabdomiolizu i trombotičku mikroangiopatiju, sa osvrtom na kliničku prezentaciju, preventivne strategije, terapijske mogućnosti i prognozu. Takođe su analizirane najvažnije grupe potencijalno nefrotoksičnih lekova u svakodnevnoj kliničkoj praksi, uključujući aminoglikozide, nesteroidne antiinflamatorne lekove, inhibitore renin–angiotenzin–aldosteron sistema, statine i inhibitore protonске pumpe.

Pravovremeno prepoznavanje faktora rizika, racionalna primena lekova, individualizacija doziranja u skladu sa funkcijom bubrega i redovno praćenje bubrežnih parametara predstavljaju ključne mere za prevenciju nefrotoksičnosti. Bolje razumevanje patofizioloških mehanizama i kliničkih obrazaca bubrežnog oštećenja omogućava ranije postavljanje dijagnoze, adekvatno lečenje i smanjenje rizika od trajnog gubitka bubrežne funkcije.

Ključne reči: nefrotoksičnost, akutno oštećenje bubrega, lekovi, akutni intersticijski nefritis, akutna tubularna nekroza, hronična bubrežna bolest, prevencija.

UVOD

Humani bubrezi su mali, parni organi koji čine svega 0,2 do 0,5% ukupne telesne mase, dok protok krvi kroz njih iznosi čak 20 do 25% minutnog volumena srca. Ova intenzivna perfuzija, zajedno sa složenom strukturom i funkcijom bubrežnih tubula, čini bubrege naročito osetljivim na štetne efekte različitih lekova i hemikalija. Većina lekova i njihovih metabolita eliminiše se procesima glomerulske filtracije i/ili tubulske sekrecije, a aktivnost eliminacije proističe iz sposobnosti metaboliziranja lekova kroz oksidativno-reduktivnu fazu biotransformacije leka, ali i putem spajanja metabolita sa specifičnim nosačima koji olakšavaju njihovo izlučivanje u mokraću [1–3].

Nefrotoksičnost predstavlja brzo pogoršanje bubrežne funkcije izazvano toksičnim dejstvom supstanci, najčešće lekova,

što može dovesti do akutnog oštećenja bubrega i potrebe za prekidom terapije ili čak hemodijalizom [4]. Najosetljiviji deo nefrona na nefrotoksične učinke lekova su proksimalni tubuli, jer se u njihovim ćelijama odvija intenzivna metabolička aktivnost, koja uz visoki osmotski gradijent i prisustvo transportnih mehanizama olakšava akumulaciju toksina i nastanak oštećenja [2].

S obzirom na sve širu primenu lekova u savremenoj terapiji, razumevanje mehanizama nefrotoksičnosti i prepoznavanje potencijalno štetnih supstanci od ključnog je značaja za prevenciju oštećenja bubrega i očuvanje funkcije ovog vitalnog organa.

EPIDEMIOLOGIJA

Danas se smatra da je oko 20% ukupne nefrotoksičnosti indukovano ili uzrokovano lekovima, a naročito su ugroženi hospitalizovani

bolesnici i oni u jedinicama intenzivne nege. Kod starijih osoba incidenca dostiže do 66%, zbog brojnih komorbiditeta, polifarmacije i češće izloženosti rizičnim dijagnostičkim i terapijskim procedurama [5,2]. Nefrotoksičnost se može manifestovati oštećenjem različitih segmenata nefrona, i jedan je od etiopatogenetskih čimbenika akutnog oštećenja bubrega (AOB) ili hronične bubrežne bolesti (HBB). Prema rezultatima kohortnih prospektivnih studija nefrotoksični lekovi su uzrok AOB kod 14-26% odraslih osoba,

a kod 37,5% prema rezultatima *cross-sectional* studija [2,6]. Približno 20% svih slučajeva zahteva terapiju zamene bubrežne funkcije, uz prateći mortalitet od 60% čak i u razvijenim zemljama sveta [7].

Faktori rizika

Faktori rizika za nefrotoksičnost izazvanu lekovima uključuju faktore pacijenta, bubrega i faktore povezane sa samim lekom (Tabela 1).

Tabela 1. Faktori rizika za razvoj bubrežne bolesti izazvane lekovima².

Povezani sa pacijentom	Povezani sa bubregom	Povezani sa lekom
Starije doba (≥ 60-65g)	HBB sa GFR <60ml/min/1,73m ²	Visoke doze leka ili prolongirana primena
Ženski pol	Bubrežna hipoperfuzija	Direktni nefrotoksični efekti
Izmenjena farmakogenetika (genetske varijacije sistema CYP450 ili bubrežnih transportera)	Biotransformacija leka u nefrotoksične metabolite i ROS	Izlaganje multiplim nefrotoksičnim agensima
Komorbiditeti (ciroza, DM, HTA, SI, sepsa, aktivni kanceri)	Visoki metabolički zahtevi proksimalnih tubulskih ćelija uprkos hipoksiji	Farmakinetičke i/ili farmakodinamske interakcije između lekova koje povećavaju slobodnu frakciju, interferiraju sa biotransformacijom ili pogoršavaju ekskreciju leka/metabolita
Metabolički poremećaji (hipokalemija, hipomagnezija, hiperkalcemija, acidoza)	Preuzimanje leka iz proksimalnih tubula apikalnim putem ili pomoću transportera bazolateralnim putem	

Legenda: CYP450, citohrom P450; DM, diabetes mellitus; HTA, arterijska hipertenzija; SI, srčana insuficijencija, HBB, hronična bubrežna bolest; GFR, jačina glomerulske filtracije;

Rizični faktori povezani sa pacijentom mogu biti nepromenljivi (npr. starost, pol, genetske varijacije) ili barem delomično promenljivi kao u slučaju hroničnih komorbiditeta ili metaboličkih poremećaja. I starije osobe i ženski pol povezani su sa smanjenjem mršave telesne mase, ukupne telesne vode i serumske koncentracije albumina, što može doprineti povećanju slobodne frakcije leka. Takođe je dokazano da starije osobe imaju više nivoa cirkulišućeg angiotenzina II i endotelina koji doprinose vazokonstrikciji eferentnih arteriola nefrona, povećanju glomerularne filtracije i količine lekova i metabolita koji dospevaju u tubule [3].

Na povećani rizik nefrotoksičnosti svakako utiču već postojeća HBB sa jačinom glomerulske filtracije (GFR) <60ml/min i renalna hipoperfuzija, bilo da je u sklopu prave ili efektivne deplecije volumena, zatim bubrežna biotransformacija i preuzimanje leka u proksimalnim tubulima, kao i karakteristike

metabolizma u tubulskim ćelijama u uslovima hipoksije.

Jedan od najvažnijih faktora rizika je značajna urođena toksičnost pojedinih lekova za bubrege. Neki lekovi, kao što su to aminoglikozidi, imaju visok potencijal nefrotoksičnosti, pa se tokom lečenja može razviti oštećenje bubrežne funkcije, čak i kod pacijenata sa minimalnim dodatnim dodatnim rizikom ili bez njega. U većini slučajeva nefrotoksičnost leka je zavisna od doze i/ili je povezana s produženim trajanjem lečenja. Ove reakcije su predvidljive jer se temelje na poznatim farmakološkim svojstvima leka i ublažavaju se sa smanjenjem doze ili obustavom leka. Ređe se nefrotoksičnost može razviti kao nepredvidiva nuspojava, imunološki odgovor koji je nezavisan od doze i obično zahteva potpuno ukidanje leka za povlačenje simptoma [3,5,8]. Izlaganje višestrukim nefrotoksičnim agensima i interakcije među lekovima koji utiču na njihovu farmakokinetiku, odnosno

farmakodinamiku, takođe pojačavaju rizik nefrotoksičnosti.

AKTUELNE KLASIFIKACIJE NEFROTOKSIČNOSTI IZAZVANE LEKOVIMA

Pre 2002. godine učestalost akutne bubrežne insuficijencije varirala je usled nedostatka standardne definicije. Od tada počinje da se razvija klasifikacija RIFLE (risk, injury, failure, loss, end-stage kidney disease) koja je prvi put objavljena 2004. godine [9]. Ubrzo se prepoznaje da čak i mala povećanja kreatinina u serumu imaju klinički značaj jer su praćena višim morbiditetom i mortalitetom, pa je 2007. godine Mreža za akutno oštećenje bubrega (AKIN) modifikovala kriterijume RIFLE (kriterijumi AKIN) i upotrebila izraz AOB umesto akutne bubrežne insuficijencije [10].

Klasifikacija AOB izazvanog lekovima na osnovu lokalizacije oštećenja

Važan početni korak u proceni AOB je određivanje primarnog mesta oštećenja, te se ona klasifikuju kao prerenalna, renalna ili postrenalna (tabela 2).

•

- Prerenalna oštećenja nastaju prvenstveno zbog hipoperfuzije bubrega. Kada su pitanju lekovi, prerenalno AOB može nastati kao posledica primene nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), kalcineurinskih inhibitora (CI) i modulatora renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS).
- Renalno ili intrinzično oštećenje može nastati kao posledica oštećenja bilo koje komponente bubrega (bubrežni tubuli, glomeruli, vaskularne strukture, intersticijum ili opstrukcija bubrežnih tubula). Akutna tubulska nekroza (ATN) i akutni intersticijski nefritis (AIN) češći su tipovi intrinzičnog oštećenja bubrega, a najčešći uzročnici oba tipa su antiinfektivni lekovi.
- Postrenalna oštećenja koja su posledica opstrukcije dovode do hidronefroze i kasnijeg oštećenja bubrežnog parenhima. Lekovi povezani s tubulskom opstrukcijom uključuju aciklovir, metotreksat i nekoliko antiretrovirusnih lekova [11].

Tabela 2. Potencijalni uzroci AOB i očekivani oporavak¹¹

Tipovi AOB	AOB izazvano lekovima	AOB izazvano lekovima	Oporavak
Prerenalno oštećenje	Deplecija IV volumena, sniženi MV, smanjena SVR	<i>NSAIL, ACE, ARB, diuretici, kalcineurinski inhibitori</i>	Dani do nedelje
Renalno oštećenje			
• ATN	Prolongirana ili teška prerrenalna stanja, ingestija toxina (etilen glikol)	<i>Aminoglikozidi, amfotericin B, rifampicin, cisplatina, kokain, antiretroviroci</i>	Nedelje do meseci; Može zahtevati privremenu RRT
• AIN	Papilarna nekroza, pijelonefritis, renalna TBC, fungalni nefritis, FSGS, virusne infekcije	<i>Antimikrobi (betalaktami, sulfonamidi, hinoloni, vankomicin), NSAIL, alopurinol, diuretici</i>	Nedelje do meseci; Može zahtevati privremenu RRT
• Glomerulonefritis	Lupus	<i>Hidralazin, NSAIL, ampicilin, litijum</i>	Nedelje do meseci; Može zahtevati privremenu RRT
Postrenalno oštećenje	Sindrom lize tumora, multipli mijelom, bubrežni kamenci, malignitet, BPH	<i>Aciklovir, metotrexat, sulfonamid, triamteren, neki antiretroviroci, visoke doze vitamina C</i>	Dani do nedelje; ako se dezopstrukcija odloži, potpuni oporavak je neizvesan

Legenda: AOB, akutno oštećenje bubrega; ATN, akutna tubularna nekroza; AIN, akutni intersticijski nefritis; MV, minutni volumen; SVR, sistemska vaskularna rezistencija; TBC, tuberkuloza; FSGS, fokalna segmentna glomeruloskleroza; BPH, benigna hiperplazija prostate; NSAIL, nesteroidni antiinflamatorni lekovi; ACEI, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima; ARB, blokatori receptora za angiotenzin II; RRT, terapija zamene bubrežne funkcije (*renal replacement therapy*);

Klasifikacija nefrotoksičnosti izazvane lekovima na osnovu kliničke slike (4 fenotipa)

Bez obzira na prethodno spomenute sisteme klasifikacije, i dalje nije bilo jedinstvenih standarda za identifikaciju nefrotoksičnosti izazvane lekovima, pa je bubrežno oštećenje često ostajalo neprepoznato. Stoga su Mehta i sar. 2015. godine predložili četiri fenotipa bubrežne bolesti izazvane lekovima, u skladu sa mehanizmom oštećenja: AOB, glomerulski poremećaj, tubularna disfunkcija i nefrolitijaza. Klinička prezentacija svakog fenotipa temelji se na promeni biomarkera i drugim dokazima: serumski kreatinin (AOB), proteinurija ili hematurija (glomerulski poremećaji), abnormalnosti elektrolita (tubulska disfunkcija)

i ultrazvučni nalazi (nefrolitijaza). Kako bi standardizovali početni fenotip, razvijeni su primarni i sekundarni kriterijumi, pri čemu je za verifikaciju nefrotoksičnosti nekog leka neophodno zadovoljiti bar jedan primarni kriterijum (tabela 3).

Lekovi se međusobno razlikuju u vremenskom ispoljavanju nefrotoksičnosti, tako da neki od njih uzrokuju akutno oštećenje (npr. aminoglikozidi i cefalosporini), dok su drugi povezani sa sporijim podmluklim delovanjem (npr. litijum). Uzimajući u obzir konceptualne modele o vremenskom toku događaja, Mehta je bubrežnu bolest izazvanu lekovima podelio u 3 kategorije: akutna (1-7 dana), subakutna (8-90 dana) i hronična (> 90 dana) [12].

Tabela 3. Primarni i sekundarni kriterijumi za četiri glavna fenotipa¹²

Fenotip	Kliničke karakteristike	Kriterijumi	
		Primarni	Sekundarni
Akutno oštećenje bubrega	AIN ATN Osmotska nefroza	Porast nivoa sCr koji se prezentuje kao ili progredira do stadijuma 2 AOB (KDIGO) 2,0–2,9 puta od početne vrednosti ili više ILI Pad za najmanje 50% od max Scr tokom 7 dana u odnosu na promenu doze leka ili prekid leka unutar 2 nedelje	Oligurični <500 ml dnevno ili <0,5 ml/kg/h tokom 12 h (KDIGO stadijum 2) Neoligurični >500 ml dnevno Nalazi urina: cilindurija u skladu sa ATN, eozinofili, proteinurija FeNa >1% Negativan ultrazvučni nalaz Pozitivni Galijum sken za AIN Klinički simptomi za AIN: groznica, osip i bolovi u zglobovima
Glomerulski poremećaj	Hematurija Proteinurija	Oštećenje glomerula potvrđeno biopsijom (unutar 4 nedelje od prekida uzimanja leka), i Proteinurija: > 1 g proteina/24h; UPC ili UACR > 0,8; test trakom proteinurija 2+ (100–300 mg/dL albumina u urinu) Hematurija: > 50 Er/HPF	URIN: sterilna piurija, >50 Le/HPF, cilindurija, Er Odsustvo sekundarnog poremećaja koji može uzrokovati GN: DM, lupus, infektivne bolesti, hepatitis Mikroangiopatske promene u krvi Razmaz, LDH; haptoglobin Nefritički, nefrotski, mešani sy
Tubulska disfunkcija	RTA Fankonijev sindrom Fosfaturija Diabetes insipidus SIADH	Hipofosfatemija ILI Glukozurija: analizom urina 3+ glukoza bez dijabetesa ILI Hiperhloremijska metabolička acidoza I Hipokaliemija ili hiperkaliemija Diabetes insipidus: Na>155 mEq/l; poliurija >3 l/dan	Fosfaturija: FePO ₄ >5%; ekskrecija PO ₄ >100 mg/24h Hipomagnezija: serumski Mg <1,2 mg/dl Hipourikemija: Ac uricum u serumu <2 mg/dl Tubularna proteinurija: <2+, <1 g /24h; UPC <0.8; Diabetes insipidus: osmolalnost seruma >300 mOsm/kg, osmolalnost urina <100 mOsm/kg, Na u urinu <10 mEq/l
Nefrolitijaza	Kristalurija Nefrolitijaza Ultrazvučni nalaz bubrežnih kamenaca sa ili bez opstrukcije	Novi početak nakon izlaganja leku bez prethodne anamneze Nema dokaza o kongenitalnoj etiologiji nefrolitijaze Ako je opstrukcija, porast Scr koji se prezentuje kao ili progredira do stadijuma 2 AOB (KDIGO) ili višeg; Bez opstrukcije: kristali u urinu; UZ nalaz kamena;	Elektroliti u urinu Analiza kamena

Legenda: AIN, akutni intersticijski nefritis; ATN, akutna tubularna nekroza; DM, diabetes mellitus; FeNa, frakciona ekskrecija natrijuma; FePO₄, frakciona ekskrecija fosfora; GN, glomerulonefritis; HPF, vidno polje pri velikom uvećanju; LDH, laktat dehidrogenaza; SIADH, sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona; UPC, urinarni protein/kreatinin odnos; UACR, urinarni albumin/kreatinin odnos;

Klasifikacija nefrotoksičnosti zasnovana na biomarkerima disfunkcije i oštećenja

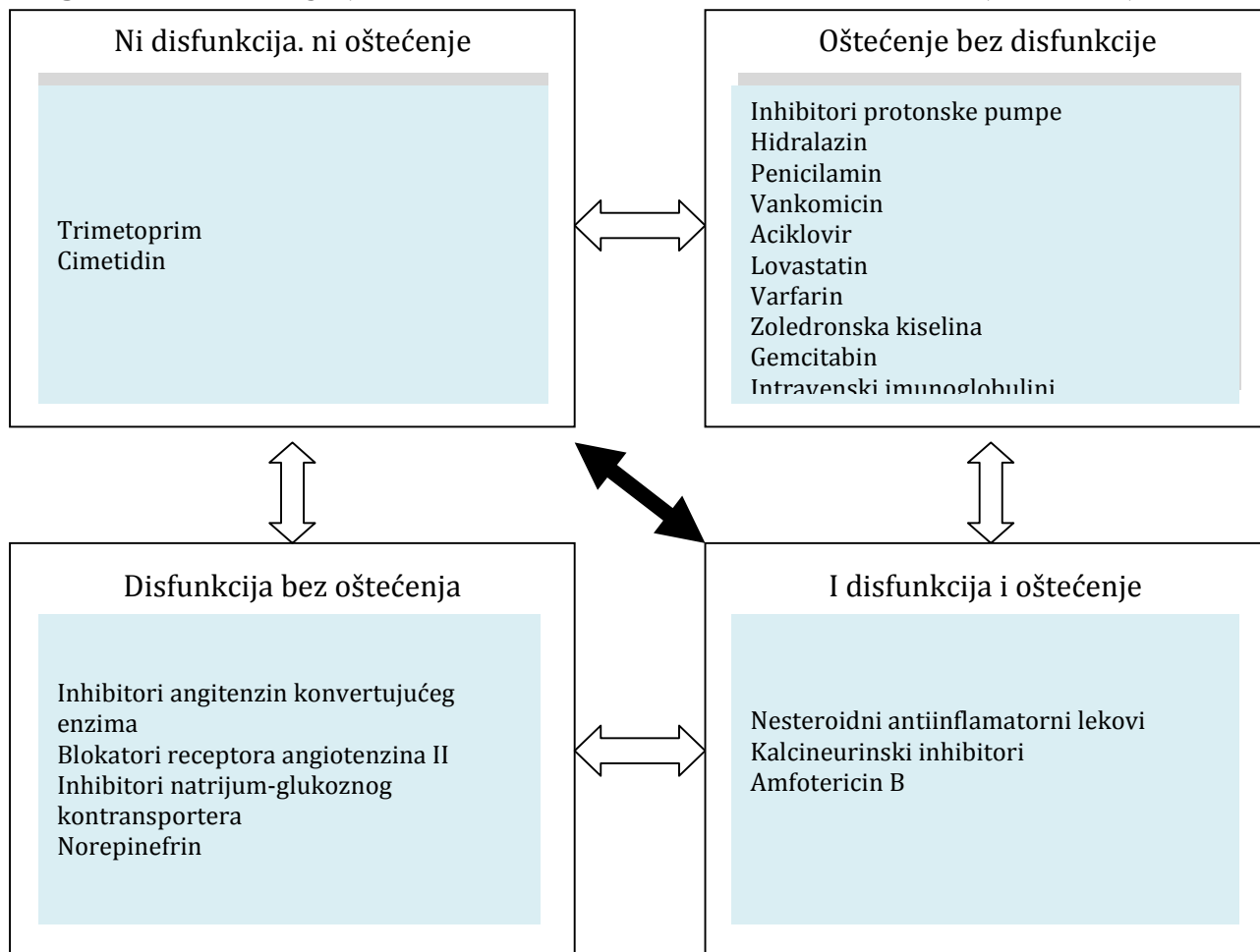
Sledeća okvirna klasifikacija predložena je 2019. godine od strane međunarodnog ekspertskeg panela sačinjenog od nefrologa i farmaceuta. U ovu klasifikaciju integrisani su i funkcionalni biomarkeri i biomarkeri oštećenja, zajedno s dominantnim mehanizmima nefrotoksičnosti, kako bi se lekovi klasifikovali u sledeće četiri kategorije: disfunkcija bez oštećenja, oštećenje bez disfunkcije, disfunkcija i oštećenje zajedno, te ni disfunkcija niti oštećenje. Primeri lekova za svaku kategoriju navedeni su kako bi se dodatno pojasnio ovaj sistem klasifikacije, a moguća kretanja između kategorija prikazana su strelicama (algoritam 1).

1. Ni disfunkcija, ni oštećenje. U ovu kategoriju spadaju lekovi koji uzrokuju povećanje serumskog kreatinina bez bubrežne disfunkcije ili oštećenja. Na primer, neki lekovi mogu smanjiti tubulsku sekreciju ili povećati proizvodnju kreatinina bez promene funkcije bubrega. Ovi lekovi nisu zaista nefrotoksični, a ova se klinička situacija naziva pseudo-AOB.
2. Disfunkcija bez oštećenja. Ovde spadaju lekovi koji dovode do pogoršanja funkcije bubrega

delovanjem na sistemsku ili intraglomerulsku hemodinamiku. Preko smanjene bubrežne perfuzije oni smanjuju intraglomerulski pritisak, frakciju filtracije i GFR sa povećanjem koncentracije serumskog kreatinina. Ova promena glomerulske hemodinamike u nekim slučajevima može biti štetni događaj, a u drugim terapijska namera. Najčešće se radi o modulatorima RAAS i vazoaktivnim lekovima.

3. Oštećenje bez disfunkcije. Oštećenja bubrega unutar ove klase mogu biti glomerulska, tubulska ili intersticijska. Lekovi mogu dovesti do direktnog ili indirektnog oštećenja tubula putem kristala i cilindara, oksidativnog stresa, inflamacije, mitohondrijske disfunkcije i imunoloških reakcija.
4. I disfunkcija i oštećenje. Obuhvata lekove povezane s hemodinamskim i nehemodinamskim mehanizmima razvoja AOB. Nehemodinamske karakteristike AOB uključuju glomerulska, tubulska i intersticijska oštećenja sama ili u kombinaciji. Neki lek može izazvati funkcionalne promene jednim mehanizmom, a oštećenje tkiva drugim, ili oba oštećenja mogu nastati istim putem. Tipični primeri su NSAID i CI [13].

Algoritam 1. Četiri kategorije nefrotoksičnosti zasnovanih na biomarkerima oštećenja i disfunkcije¹³



Nefrotoksičnost izazvana lekovima, slično drugim bolestima bubrega, može se dijagnostikovati jednostavnim analizama krvi i/ili urina, uključujući merenje kreatinina i ureje u krvi i procenu GFR pomoću klirensa kreatinina. Međutim, poznato je da su ovi testovi nesavršeni markeri funkcije bubrega, budući da su pod uticajem brojnih bubrežnih i vanbubrežnih činioca. Zahvaljujući upornom radu, danas su otkriveni novi biomarkeri koji su osetljiviji i mogu ranije otkriti oštećenje bubrega. Od funkcionalnih markera, to su cistatin C, proenkefalin A (PENK), beta trace protein (BTP), i lipokalin udružen sa neutrofilnom gelatinazom (NGAL) koji se određuju u plazmi. Takođe su izdvojeni urinarni markeri koji ukazuju na oštećenje određenog segmenta nefrona, ali su za njihovu rutinsku kliničku primenu potrebna dalja istraživanja koja bi odgovorila na neka pitanja od ključne važnosti: kada ih treba meriti, da li ih treba koristiti za donošenje kliničkih odluka i što treba učiniti kada su njihovi nivoi povišeni [14].

BUBREŽNE BOLESTI IZAZVANE LEKOVIMA

Akutna tubulska nekroza

ATN kao uzrok AOB je česta kod kritično bolesnih pacijenata i uglavnom je posledica produženih prerenalnih inzulta ili nefrotoksina.

Histološke promene pokazuju da se kod nekroze epitela bubrežnih tubula, nekrotične ćelije izbacuju u lumen tubula gde mogu dovesti do opsežnih oštećenja. Regeneracija je moguća ako tubulska bazalna membrana ostane netaknuta. Oštećenje je obično reverzibilno, ali može trajati danima ili nedeljama, a može biti potrebna i kratkotrajna terapija zamene bubrežne funkcije. Ako je ishemija teška i dugotrajna, oštećenje može biti nepovratno [15,11].

Do direktnog oštećenja tubula mogu dovesti različite klase lekova kao što su antimikrobni lekovi, hemioterapijski agensi, inhibitori kalcineurina, bifosfonati i kontrastna sredstva. Preventivne strategije za mnoge navedene lekove obuhvataju ekspanziju volumena za korekciju hipovolemije i povećanje tubulskog protoka, prilagođavanje doze leka bazičnom nivou GFR i primena alternativnih lekova (umesto kalcineuronskih inhibitora mTOR inhibitori, ili umesto bifosfonata Denosumab). Za pojedine lekove kao što su to vankomicin ili CI neophodno je praćenje nivoa leka u krvi. Specifične mere u slučaju Vankomicina se odnose na izbegavanje kombinacije sa piperacilin-tazobactamom, dok se nefrotoksičnost amfotericina B značajno smanjuje ako se koriste lipidne ili lipozomalne formulacije leka (tabela 4) [6].

Tabela 4. Lekovi udruženi sa akutnim tubulskim oštećenjem i preventivne strategije⁶

Klasa leka	Lekovi	Preventivne strategije
Antibiotici	Aminoglikozidi	Dnevno doziranje, prilagođavanje doze bazičnoj GFR, primena tobramicina umesto gentamicina ako je moguće
	Vankomicin	Prilagođavanje doze bazičnoj GFR, praćenje koncentracije u krvi, izbegavanje kombinacija sa piperacilin-tazobactamom, alternativni agensi
	Colistin	Prilagođavanje doze bazičnoj GFR, izbegavanje prolongirane primene, upotreba alternativnih agenasa
Antimikotici	Amfotericin B	Lipidna ili lipozomalna forma, IV hidratacija izotoničnim kristaloidima
Antiviroci	Cidofovir, tenofovir, adefovir	Prilagođavanje doze bazičnoj GFR, skrining na tubulsku toksičnost za ranu detekciju oštećenja, primena alternativnih agenasa
Analgetici	NSAIL (i COX-2i) ↑Acetaminofen	Primena alternativnih agenasa, izbegavanje kod visokorizičnih pacijenata, izbegavanje ekscesivnih doza kod oboljenja jetre
Hemoterapijski agensi	Cisplatina	Prilagođavanje doze bazičnoj eGFR, diureza indukovana IV izotoničnim kristaloidima, protokoli sa nižim dozama, primena analoga cisplatine, razmotriti Na tiosulfat kod visokorizičnih pacijenata
	Ifosfamide	Prilagođavanje doze bazičnoj GFR, ograničavanje doze, Mesna i N-acetil cistein nedokazane efikasnosti
Kalcinurinski inhibitori	Ciklosporin, tacrolimus	Redukovanje doze i praćenje nivoa leka. Razmatranje alternativnih agenasa kao što su mTOR inhibitori
Bifosfonati	Pamidronat	Trajanje infuzije > 2h, primena nižih doza, primena alternativnih agenasa kao što je denosumab
	Zoledronska kiselina	Niže doza kod GFR <60 ml/min/1.73m ² , kontraindikovani u AOB i kod GFR <30ml/min/1.73m ² , primena alternativnih agenasa

Legenda: IV, intravenski; NSAIL, nesteroidni antiinflamatorni lekovi; COX, ciklooksigenaza; mTOR, engl. mammalian target of rapamycin, cilj rapamicina kod sisara;

Akutni intersticijski nefritis

AIN je imunološki posredovan oblik bubrežnog oštećenja, koji je u preko 70% slučajeva izazvan lekovima (AINIL) [17]. Biopsije učinjene zbog procene AOB pokazuju da je učestalost AINIL oko 15%. Do danas je

prijavljeno više od 250 lekova koji uzrokuju AIN, a kao najčešći „krivci“ se navode antibiotici, NSAIL, inhibitori protonske pumpe (IPP) i inhibitori imunološke kontrolne tačke, tabela 5 [6,17,18].

Tabela 5. Lekovi udruženi sa akutnim intersticijskim nefritisom⁶

Klasa leka	Pojedinačni lekovi
Antibiotici	Beta laktamski antibiotici (penicilini, cefalosporini), sulfonamidi, fluorohinoloni, makrolidi, rifampicin
Analgetici	NSAIL (uključujući i COX2 inhibitore)
Lekovi za ↓sekrecije želudačne kiseline	Inhibitori protonske pumpe, antagonisti histaminskih H2 receptora
Imunoterapija	PD-1 inhibitori, PD-L1 inhibitori, CTLA-4 inhibitori
Diuretici	Diuretici Henleove petlje (Furosemid, Bumetanid) Tiazidni diuretici (hidrohlortiazid)
Antivirolici	Aciklovir, Abacavir, Indinavir, Atazanavir, Foscarnet
Antikonvulzivi	Fenobarbiton, Fenitoin
Inhibitori angiogeneze	Bevacizumab, inhibitori tirozin kinaze (sorafenib, sunitinib)
Drugi agensi	Ifosfamid, Pemetrexed, Litijum, Alopurinol, Mesalazin i drugi 5-aminosalicilati

Legenda: NSAIL, nesteroidni antiinflamatorni lekovi; COX, ciklooksigenaza; PD-1i, inhibitori receptora programirane ćelijske smrti 1; PD-L1i, inhibitori liganda programirane ćelijske smrti 1; CTLA-4i, inhibitori citotoksičnog T-limfocitnog antigena 4;

AINIL se javlja kao AOB ili subakutni gubitak bubrežne funkcije, što ukazuje da se simptomi mogu pojaviti unutar nekoliko dana ili nedeljama i mesecima nakon izlaganja leku koji je pokrenuo inflamatornu kaskadu. 'Trijas preosjetljivosti' koji uključuje osip, groznicu i eozinofiliju nalazi se retko (<10%). Češće se javljaju nespecifični simptomi kao što su umor, malaksalost i mučnina, ponekad i bolovi u slabinama. Mnogi će bolesnici ispoljiti hipertenziju zbog povećane aktivnosti angiotenzina II i posledične arterijske vazokonstrikcije u uslovima intersticijske upale. Bolesnici obično nisu oligurični dok se ne razvije uznapredovalo AOB, a mogu biti čak i poliurični zbog oštećene koncentracione sposobnosti bubrega [18,19].

Nefrotski sindrom može biti prisutan u slučajevima izazvanim NSAIL, ali je češća proteinurija do 1g/24h, sterilna piurija sa leukocitinim cilindrima i mikroskopska hematurija. Iako laboratorijski nalazi mogu podržavati visok stepen kliničke sumnje na AINIL, ovi testovi se odlikuju niskom senzitivnošću i specifičnošću, pa se konačna dijagnoza postavlja biopsijom bubrega. Novi biomarkeri u urinu mogu pružiti neinvazivnu

dijagnostičku opciju. Histološki nalaz ukazuje na zahvaćenost bubrežnih tubula i intersticijuma. Karakteriše se prisutnošću ekstenzivnog intersticijskog infiltrata, koji se uglavnom sastoji od limfocita i monocita, ali se mogu naći i eozinofili, plazmociti, histiociti i polimorfonukleari, ređe u vidu granuloma. U početku zapaljenski infiltrat može biti povezan s intersticijskim edemom, ali s vremenom se razvija fibroza i tubulska atrofija, a ti su nalazi karakteristični za hronični intersticijski nefritis [19,20].

Lečenje i prognoza akutnog intersticijskog nefritisa izazvanog lekovima

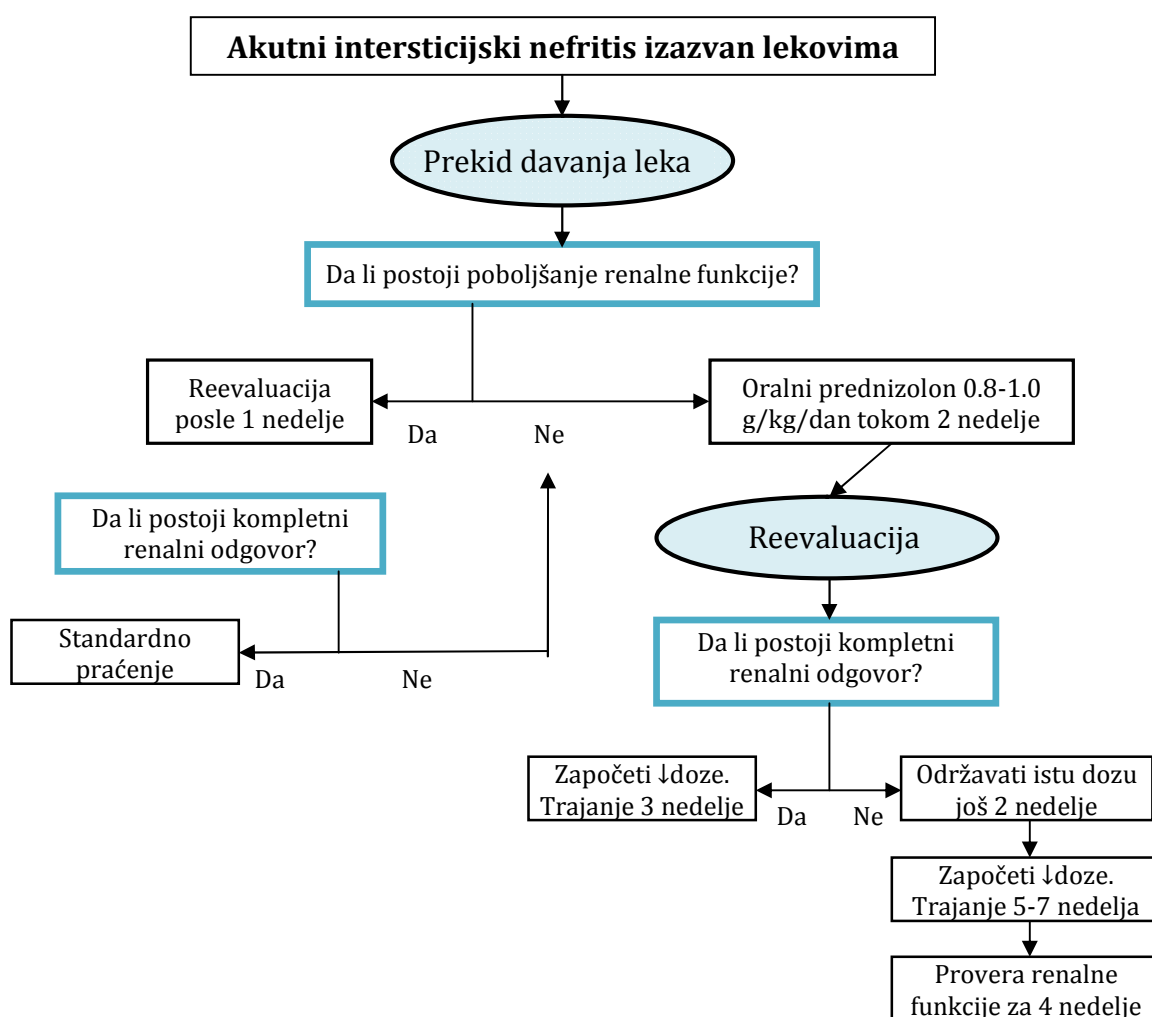
Opšte je prihvaćeno da je kamen temeljac lečenja AINIL ukidanje sumnjivog lijeka, ali ponekad je identifikacija teška. Ponovna procena kreatinina u serumu nakon prekida lečenja sumnjivim lekom preporučuje se nakon nedelju dana. U slučaju da nema značajnog poboljšanja, predlaže se početak lečenja oralnim prednizolonom 0,8–1 mg/kg tokom 2 nedelje. Ako dođe do potpunog bubrežnog odgovora, predlog je da se započne sa smanjenjem doze steroida, dok se u slučaju nepotpunog odgovora predlaže održavanje iste doze prednizona još 2 nedelje, nakon čega sledi

postepeno smanjivanje doze u periodu od 5-7 nedelja (Algoritam 1) [20].

Početna saopštenja o AIN povezanom sa meticilinom sugerisala su da je reč o relativno benignoj bolesti sa povoljnom prognozom. Ispostavilo se da je to daleko od stvarnosti jer se nepotpuni oporavak bubrežne funkcije registruje kod 40% pacijenata [21], a čak 1/3 će zahtevati dijalizno lečenje. Starije osobe ne samo da su izložene većem riziku od bolesti, već imaju

i lošiju prognozu [20]. Loš prognostički znak je i duže održavanje bubrežne slabosti, dok je ranije postavljanje dijagnoze i pravovremeno lečenje povezano sa povoljnijim ishodom [22]. Histološki nalaz ima nesumnjivu prediktivnu vrednost, bez obzira na nedoslednost rezultata u kliničkim istraživanjima (difuzna ćelijska infiltracija, veći stepen intersticijske fiboze i tubulske atrofije i prisustvo granuloma ukazuju na nepovoljniju prognozu) [20].

Algoritam 2. Algoritam za lečenje akutnog intersticijskog nefritisa izazvanog lekovima²⁰



Početna saopštenja o AIN povezanom sa meticilinom sugerisala su da je reč o relativno benignoj bolesti sa povoljnom prognozom. Ispostavilo se da je to daleko od stvarnosti jer se nepotpuni

Kristalne nefropatije uzrokovane lekovima

Kristalne nefropatije su važan, ali nedovoljno prepoznat uzrok bubrežne bolesti, a karakterišu se histološkim nalazom intrarenalnih kristalnih depozita, koji primarno zahvataju tubulointersticijum. Klinički, pacijenti

se prezentuju abnormalnostima urinarnog nalaza, poput kristalurije, proteinurije i cilindurije, ali se mogu razviti i tubulopatije, AOB i HBB [23,24,25]. Mikroskopski nalaz različitih patoloških kristala i/ili cilindara koji sadrže kristale u urinu signalizira mogućnost kristalne nefropatije. Identifikacija kristala unutar bubrega biopsijom je ključna za dijagnozu kristalne nefropatije i zahteva procenu osnovnog uzroka.

Intrarenalno taloženje kristala uzrokovano lekovima događa se prvenstveno zbog bubrežnog puta izlučivanja leka/metabolita i hipersaturacije urina lekom. Uslovi koji pogoduju stvaranju kristala su hipovolemija/dehidracija (smanjuje protok

urina), predoziranje leka (povećava koncentraciju leka u urinu) i pH urina koji utiče zavisno od pK dotičnog leka (kiseli pH za metotreksat i sulfadiazin i alkalni pH za indinavir, atazanavir i ciprofloksacin). Patofiziološki mehanizmi uključeni u razvoj kristalne nefropatije izazvane lekovima obuhvataju prezasićenje supstrata, nukleaciju, agregaciju, dalji rast kristala, oštećenje ćelijskih membrana, intratubulsku opstrukciju, direktnu i indirektnu citotoksičnost, inflamaciju i nekroinflamaciju [25]. Lekovi koji najčešće mogu da pokrenu ove procese navedeni su u tabeli 6, zajedno sa kliničkom prezentacijom i osnovnim merama prevencije i lečenja.

Tabela 6. Kristalne nefropatije izazvane lekovima²⁵

Lekovi	Bubrežni sindromi	Preventivne i terapijske strategije
Metotrexat	Kristalurija, AOB i HBB	IV tečnost pre/tokom davanja leka, alkalizacija urina, prilagođavanje doze leka bubrežnoj funkciji, folna kiselina, glukarpidaza ako je toksični nivo leka (<60h posle leka),
Sulfo preparati (sulfadiazin, sulfametoksazol)	Kristalurija, AOB, HBB i nefrolitijaza	Alkalizacija urina, prilagođavanje doze leka bubrežnoj funkciji, osigurati euvolemiju pre izlaganja leku
Ciprofloksacin, levofloksacin	Kristalurija i AOB	Osigurati euvolemiju tokom terapije lekom i izbegavati alkalni urin (ako je moguće)
Amoksilin	Kristalurija i AOB	Osigurati euvolemiju i prilagoditi dozu leka bubrežnoj funkciji
Aciklovir	Kristalurija, AOB i HBB	Izbegavati brzi IV bolus, prilagođavanje doze leka bubrežnoj funkciji, osigurati euvolemiju tokom terapije lekom,
Indinavir, Atazanavir, Darunavir	Kristalurija, AOB, HBB i nefrolitijaza	Acidifikacija urina ne igra ulogu, osigurati euvolemiju tokom terapije lekom, preći na druge lekove
Foscarnet	AOB, hematurija, proteinurija i HBB	Osigurati euvolemiju tokom terapije lekom i prilagoditi dozu leka bubrežnoj funkciji
Triamteren	Kristalurija, AOB, HBB i nefrolitijaza	Alkalizacija urina, osigurati euvolemiju tokom terapije lekom

Legenda: AOB, akutno oštećenje bubrega; HBB, hronična bubrežna bolest; IV, intravenski;

Rabdomioliza izazvana lekovima

Rabdomioliza je klinički sindrom u kome oštećenje skeletnih mišića dovodi do lize miocita sa oslobađanjem intracelularnog sadržaja u sistemsku cirkulaciju (elektrolita, purina, enzima poput kreatin kinaze i mioglobina) [26]. Mioglobin se smatra

odgovornim za renalnu toksičnost delovanjem putem tri različita mehanizma: bubrežna vazokonstrikcija, stvaranje intratubularnih cilindričnih formacija i direktna toksičnost za ćelije bubrežnih tubula [27]. Tipični znakovi i simptomi rabdomiolize poznati su kao klasična trijada: akutna ili subakutna mijalgija, slabost

mišića uglavnom u proksimalnim delovima donjih ekstremiteta i tamni urin boje čaja. Kliničke manifestacije variraju od subkliničkog porasta serumske kreatin kinaze (CK), laktat dehidrogenaze (LDH) i aspartat aminotransferaze (AST) do teškog disbalansa elektrolita, srčane aritmije, AOB i diseminirane intravaskularne koagulacije [28].

Najčešći uzroci rhabdmiolize među odraslom populacijom su mišićni napor, narkotici (heroin, kokain, metadon, metamfetamin), zloupotreba alkohola, lekovi, bolesti mišića, traume, maligni neuroleptički sindrom, grčevi i nepokretnost [29]. Lekovi na koje se najčešće sumnja da izazivaju rhabdmiolizu su statini, fibrati, sedativi/hipnotici, anestetici koji izazivaju malignu hipertermiju, neuroleptici, anabolici/kortikosteroidi i novije generacije antikonvulziva [26,28]. Lečenje podrazumeva uklanjanje uzročnog leka uz restituciju intravaskularnog volumena kako bi se postigla diureza veća od 2 L/24h. Još uvek nema dovoljno dokaza koji bi podržali rutinsku primenu diuretika Henleove petlje, manitola i bikarbonata u lečenje rhabdmiolize. Kod pacijenata sa teškim AOB i drugim komplikacijama opasnim po život (kao što su hiperkalemija, hipokalcemija, hipervolemija) treba razmotriti terapiju zamene bubrežne funkcije [30].

Trombotička mikroangiopatija izazvana lekovima

Trombotička mikroangiopatija (TMA) izazvana lekovima predstavlja 10-13% svih slučajeva TMA i oko 20-30% sekundarnih oblika kojih je mnogo više od primarnih (80-90%). Klasični trijas (mikroangiopatska hemolitička anemija, trombocitopenija i oštećenje bubrega) se vrlo retko javlja zajedno, češće se javljaju subakutni oblici sa blagom trombocitopenijom i postepenim pogoršanjem bubrežne funkcije, pa čak i TMA ograničena samo na bubrege koja ima bolju prognozu [31]. Ključni patološki supstrat je oštećenje endotela izazvano heterogenim mehanizmima, koji najčešće uključuju idiosinkratičnu, akutnu imunološku reakciju posredovanu antitelima ili direktni toksični efekat leka koji je povezan sa dozom ili trajanjem terapije [32,33]. Popis lekova potencijalnih uzročnika TMA se ubrzano povećava i obuhvata mnoge antimikrobne lekove, imunospresive, hemioterapeutike,

antiagregacione i druge lekove, kao i droge [31-33].

Osnova terapije je prekid davanja suspektnog leka i suportivna nega. Plazmaferezu i rituksimab treba razmotriti samo kod pacijenata sa sumnjom na imunološki posredovanu TMA, posebno u slučaju moguće povezanosti sa tiklodipinom ili u slučaju izostanka reakcije na prekid suspektog leka. U teškim slučajevima, kao „terapija spasavanja“ može se pokušati blokada komplementa monoklonskim lekom Ekulizumab, koji inhibira C5 faktor, sprečava stvaranje membranskog attack kompleksa, a time i lizu i smrt ćelije [31].

(POTENCIJALNO) NEFROTOKSIČNI LEKOVU U KLINIČKOJ PRAKSI

Aminoglikozidi

Nefrotoksičnost aminoglikozida je dobro poznata (javlja se u 10-25% slučajeva), ali oni se i dalje koriste u lečenju ozbiljnih gram-negativnih infekcija i infektivnog endokarditisa, poslednjih godina čak i učestalije zbog progresivne rezistencije na druge antimikrobne agense i nedostatka novih terapijskih alternativa [34]. Mehanizmi razvoja nefrotoksičnosti uključuju interakciju sa proksimalnim tubulskim ćelijama koja dovodi do apoptoze/nekroze ćelija i redukciju renalnog protoka krvi koja vodi parehimske ishemiji, potencirajući nastanak AOB. Nefrotoksičnost se manifestuje kao neoligurično AOB koje se obično pojavljuje 5 do 7 dana nakon početne izloženosti leku ili kao disfunkcija proksimalnih tubula, poznata kao Fankonijev sindrom, što dovodi do metaboličke acidoze, hipofosfatemije, glukozurije i aminoacidurije [6,35].

Preventivne strategije za bezbedniju primenu aminoglikozida definisane su smernicama koje preporučuju da se:

- aminoglikozidi ne koriste za lečenje infekcija osim kao nužna opcija
- kod zdravih i stabilnih bolesnika aminoglikozidi primenjuju kao jedna dnevna doza umesto režima lečenja sa više doza dnevno.
- prati nivo aminoglikozida kada se lečenje višestrukim dnevnim dozama sprovodi duže od 24 h ili kada se lečenje jednokratnim dnevnim doziranjem sprovodi duže od 48 h.
- umesto intravenske primene koristi topikalna ili lokalna primena aminoglikozida (npr. respiratorni aerosoli,

impregnirane antibiotske perle), uvek kada je to izvodljivo i prikladno [36].

Lečenje nefrotoksičnosti izazvane aminoglikozidima uključuje suportivnu negu i prestanak uzimanja leka. Nakon prekida primene leka, prognoza je uglavnom dobra i do oporavka bubrežne funkcije dolazi u intervalu od nekoliko dana do nekoliko nedelja. Međutim, prethodna bolest bubrega, starije životno doba i dugotrajna izloženost aminoglikozidima opterećeni su visokim rizikom od nepotpunog oporavka i progresije u hroničnu bolest bubrega. Sa druge strane, AOB uzrokovano aminoglikozidima kod kritično bolesnih osoba povezano je sa povećanim morbiditetom i mortalitetom, posebno ako se komplikuje sepsom, hipotenzijom ili disfunkcijom više organa [37].

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi

NSAIL obezbeđuju svoj analgetički, antiinflamatorni i antipiretički efekat inhibicijom ciklooksigenaze (COX), enzima koji konvertuje arahidonsku kiselinu oslobođenu iz ćelijskih membrana u različite eikosanoide: tromboksan, prostaglandin E2 i prostaciklin. Unutar bubrega, prostaglandini ispoljavaju vazodilatatorne efekte i utiču na tubularni transport vode i elektrolita, smanjujući reapsorpciju Na i vode, a povećavajući sekreciju K [38]. Produkcija prostaglandina se povećava u HBB kao mehanizam za poboljšanje perfuzije preostalih nefrona („prostaglandin zavisno stanje“), stoga se kod ovih bolesnika i selektivna i neselektivna COX inhibicija smatra podjednako opasnom: aktuelne kliničke smernice preporučuju

izbegavanje dugotrajne upotrebe NSAIL-a kada je GFR 30-60 ml/min/1,73 m² i potpuno izbegavanje kada je GFR-om < 30 ml/min/1,73 m² [39].

Nefrotoksični efekat NSAIL klinički se može ispoljiti na više načina:

- AOB koje je pretežno hemodinamski posredovano, dovodi do reverzibilnog smanjenja GFR ili ishemijskog tubulskog oštećenja
- Poremećaj ravnoteže tečnosti i elektrolita koji uključuje hiperkalemiju, eventualno metaboličku acidozu, hiponatremiju i retenciju Na i vode sa pojavom edema, pogoršanjem kongestivne srčane insuficijencije i hipertenzije
- AIN (NSAIL su uzročnici u 10-15% slučajeva)
- Proteinurija i nefrotski sindrom zbog membranske nefropatije ili bolesti minimalnih promena kao ređe komplikacije
- Rizik od progresije HBB koji je povezan sa kumulativnom dozom leka [38].

Primena NSAIL se ne smatra preterano štetnom kod mladih osoba, bez bubrežne bolesti i bez komorbiditeta, ali zbog dozno zavisnog efekta pažnju bi trebalo usmeriti na hroničnu primenu koja povećava rizik od nefrotoksičnosti. U HBB, NSAIL direktno utiču na funkciju bubrega zbog inhibicije prostaglandina, pa bi indikacije za njihovu primenu trebalo pažljivo proceniti uzimajući u obzir postojeće faktore rizika u odnosu na eventualnu korist [40]. Faktori rizika su navedeni u tabeli broj 7 [38].

Tabela 7. Faktori rizika za nefrotoksičnost izazvanu NSAIL³⁸:

Akutno oštećenje bubrega
Prava deplecija vaskularnog volumena • napor, dijareja, povraćanje
Efektivna deplecija vaskularnog volumena • nefrotski sy, ciroza jetre, kongestivna srčana insuficijencija
Izlaganje visokim kumulativnim dozama
Istovremeno kalcineurinski inhibitori i drugi vazokonstriktori
Istovremeno sa RAAS inhibitorima i/ili diureticima
Hiperkalemija
Istovremena primena lekova koji podstiču hiperkalemiju • RAAS inhibitori, trimetoprim, heparin, drugi lekovi
Izlaganja radiokontrastima istovremeno sa RAAS inhibitorima
Starost preko 65 godina,
Hiporeninemijski hipoaldosteronizam,
RTA tip 4
Hiponatremija
Deplecija volumena krvi (prava ili efektivna)

Stanja udružena sa SIADH Povećani unos slobodne vode ± povećani gubici soli Primena tiazida kod starijih osoba
Pogoršanje hipertenzije
Postojeća HTA, uključujući HTA na efektivnom tretmanu Hiporeninemijski status (kod starijih osoba i DM)
Hipervolemija
Osnovna komorbidna stanja koja podstiču žudnju za solju (kongestivna srčana insuficijencija, ciroza jetre, nefrotski sy)
Progresija HBB
Starost >65 g, visoke kumulativne doze, koronarna bolest

Legenda: RAAS, renin-angiotenzin-aldosteron sistem; RTA, renalna tubularna acidoza; SIADH, sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona; HTA, arterijska hipertenzija; DM, *diabetes mellitus*;

Inhibitori renin-angiotenzin-aldosteron sistema

Dobro je poznat nefroprotektivni efekat inhibitora RAAS, pre svega kod bubrežnih bolesnika i dijabetičara, koji je posredovan snižavanjem krvnog pritiska, usporavanjem pada GFR, smanjenjem proteinurije i odlaganjem progresije do uznapredovalog stadijuma HBB [2,41]. Početni pad GFR-a nakon početka primene inhibitora RAAS ne bi trebalo automatski tumačiti kao nefrotoksičnost. Ovi lekovi su retko istinski nefrotoksični, iako njihov efekat na intrarenalnu hemodinamiku može uzrokovati reverzibilno smanjenje GFR i posledično AOB [2].

Takav štetni efekat na bubrege potencijalno je moguć kod bolesnika sa već postojećim oštećenjem glomerulske autoregulacije, koja se zasniva na vazodilataciji aferentne arteriole posredovanoj prostaglandinima i vazokonstrikciji eferentne arteriole posredovanoj angiotenzinom II [42]. Nefrotoksičnost može biti rezultat hipoperfuzije usled niskog srednjeg arterijskog pritiska (snižen minutni volumen, niska sistemska vaskularna rezistencija), deplecije volumena (primena diuretika) ili postojeće vaskularne bolesti bubrega (npr. bilateralna stenoza bubrežne arterije, teška intrarenalna arterioskleroza) [43]. Potencijal nefrotoksičnosti takođe se može ispoljiti kao rezultat interakcije između određenih lekova. Takav primer je istovremena hronična primena NSAIL i inhibitora RAAS naročito kod starijih osoba i uz dodatno povećani rizik ukoliko se primenjuje i diuretik, stanje poznato kao *“triple whammy interaction”* [44].

Lečenje bolesnika sa hemodinamskom nestabilnošću i AOB zahteva korekciju

hipovolemije i hipotenzije, pa je logično obustaviti sve antihipertenzivne lekove uključujući i inhibitore RAAS. Međutim, nakon ponovnog uspoštavljanja odgovarajućeg cirkulišućeg volumena, normalizacije krvnog pritiska i oporavka GFR, trebalo bi ponovo započeti sa ovim lekovima zavisno od primarne indikacije za njihovu upotrebu [41]. Kod bolesnika sa HBB treba nastaviti terapiju ACEI ili ARB osim ako kreatinin u serumu ne poraste za više od 30% unutar 4 nedelja nakon početka lečenja ili povećanja doze. Smanjenje doze ili prekid terapije inhibitorima RAAS treba razmotriti u slučaju simptomatske hipotenzije ili nekontrolisane hiperkalemije uprkos medikamentnom lečenju, ili u cilju smanjenja uremijskih simptoma tokom lečenja bubrežne insuficijencije (eGFR <15 ml/min/1,73 m²) [45].

Statini

Inhibitori HMG-CoA reduktaze ili statini imaju neospornu ulogu u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti, čak i kod bolesnika u predijaliznom periodu HBB [45], ali takođe mogu ispoljiti nefrotoksične efekte zbog kojih je poželjno biti oprezan i pratiti bubrežnu funkciju prvih nekoliko meseci njihove primene. Nefrotoksičnost statina se direktno povezuje sa visokim dozama leka, a indirektno je posredovana interakcijom sa drugim agensima koji mogu povećati koncentracije statina u serumu [46]. Mogući mehanizmi toksičnosti uključuju promene permeabilnosti ćelijske membrane, smanjene nivoe ubikinona i smanjenje izoprenoida zbog inhibicije proizvodnje holesterola [46]. Kao faktori rizika se navode starije životno doba, ženski pol, disfunkcija jetre i diabetes mellitus. Klinička prezentacija nefrotoksičnosti obuhvata rabdomiolizu, u rasponu od blagih povišenja

kreatin kinaze u serumu i mijalgije do teške mišićne slabosti, grčeva u mišićima, miozitisa i rabdomiolize i akutni/subakutni intersticijski nefritis uzrokovan imunološkim mehanizmima, koji se povlači nakon prekida leka i steroidne terapije [47].

Novije epidemiološke studije ukazuju na značajno povećani rizik od AOB naročito kod pacijenata koji započinju terapiju visokopotentnim statinima [48], ali ovi slučajevi često ostaju neprijavljeni, što se objašnjava specifičnostima populacije koja ih koristi. Pre svega, pacijenti koji uzimaju statine su stariji, imaju komorbiditete kao što su *diabetes mellitus*, hipertenzija, aterosklerotska renovaskularna bolest i često uzimaju konkomitantne lekove kao što su blokatori RAAS i diuretici, a svi ovi faktori mogu biti povezani sa renalnom disfunkcijom. Zatim, oni često i uzimaju antitrombotične agense, što otežava biopsiju bubrega u slučaju AOB. Najzad, akutni ili subakutni tubulo-intersticijski nefritis uzrokovan statinima se može razviti podmaskom i u subkliničkoj formi, i stoga ostati neprepoznat ako se bubrežna funkcija ne prati rutinski [47,49].

Inhibitori proteinske pumpe

Inhibitori protonske pumpe (IPP) spadaju među najkorišćenije lekove na svetu, koji se čak u 53-69% slučajeva koriste bez opravdanih medicinskih indikacija [50]. Iako su se dugi niz godina smatrali bezbednim lekovima, dokazi iz opservacionih studija upućuju na povezanost između upotrebe IPP i brojnih neželjenih efekata, a posebno nepovoljnih bubrežnih ishoda, uključujući AOB, AIN i HBB [50,51].

AIN može nastati za par sati do nekoliko meseci od početka primene i retko se manifestuje karakterističnim trijasom (groznica, oспа, eozinofilija), ali u urinu se može naći sterilna piurija, hematurija i eozinofilurija. Brzo smanjenje bubrežne funkcije može podstaći nastanak AOB, ili se AIN može komplikovati razvojem intersticijske fibroze i tubulske

atrofije, kao hronični intersticijski nefritis koji vremenom napreduje ka HBB. Prema istraživanjima, više od polovine pacijenata ne može u potpunosti oporaviti bubrežnu funkciju nakon AIN. Od nuspojava se takođe opisuje hipomagnezija koja nastaje nedovoljno razjašnjenim mehanizmima, ali dostupni dokazi upućuju na povezanost sa HBB [50,52].

Prevenција obuhvata ograničenje prekomerne upotrebe IPP u skladu sa medicinskim indikacijama, što podrazumeva ograničenje doze i vremenskog trajanja terapije. Oprez je potreban naročito kod bolesnika sa HBB ili rizikom od razvoja HBB, uz razmatranje alternativnih terapijskih mogućnosti. Ukoliko se zaista potvrde indikacije za primenu IPP, predlaže se praćenje nivoa GFR i nivoa Mg u serumu, posebno kod pacijenata koji istovremeno koriste diuretike [50].

ZAKLJUČAK

Lekovima izazvana nefrotoksičnost predstavlja značajan uzrok akutnog i hroničnog oštećenja bubrega i važan je faktor morbiditeta i mortaliteta savremenih bolesnika. Rizik od razvoja bubrežnog oštećenja posebno je izražen kod starijih osoba, bolesnika sa postojećom hroničnom bubrežnom bolešću, višestrukim komorbiditetima i polifarmacijom. Pravovremeno sagledavanje faktora rizika, racionalna primena potencijalno nefrotoksičnih lekova, individualizacija doziranja i redovno praćenje bubrežne funkcije predstavljaju osnovne mere prevencije. Napredak u razumevanju patofizioloških mehanizama i razvoj novih biomarkera otvaraju mogućnost ranijeg otkrivanja bubrežnog oštećenja i preciznijeg praćenja bolesnika. S obzirom na to da je značajan deo lekovima izazvanih bubrežnih oštećenja potencijalno preventabilan, edukacija lekara koja omogućava rano prepoznavanje nefrotoksičnosti ostaje ključni element očuvanja bubrežne funkcije i unapređenja ishoda lečenja.

LITERATURA:

1. Kalucki SA, Lardi C, Garessus J, Kfoury A, Grabherr S, Burnier M, et al. Reference values and sex differences in absolute and relative kidney size. A Swiss autopsy study. *BMC Nephrol.* 2020; 21: 289.
2. Dobrek L. A Synopsis of Current Theories on Drug-Induced Nephrotoxicity. *Life (Basel).* 2023; 13(2): 325.
3. Perazella MA. Pharmacology behind common drug nephrotoxicities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018; 13: 1897-1908.
4. Al-Naimi MS, Rasheed HA, Hussien NR, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AL. Nephrotoxicity: Role and significance of renal biomarkers in the early detection of acute renal injury. *J Adv Pharm Technol Res.* 2019; 10(3): 95-99.
5. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician.* 2008;78(6):743-750.
6. Perazella MA, Rosner MH. Drug-induced acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022; 17(8): 1220-1233.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2: 1-138.

8. Siddama A, Suneel I.M. Drug induced kidney disease. *Open Acc. J. Toxicol.* 2017; 2(5): 555576.
9. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute Dialysis Quality Initiative Workgroup Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004; 8(4): R204–R212.
10. Coca SG, Peixoto AJ, Garg AX, Krumholz HM, Parikh CR. The prognostic importance of a small acute decrement in kidney function in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2007; 50(5): 712–720.
11. McDaniel BL, Bentley ML. The role of medications and their management in acute kidney injury. *Integr Pharm Res Pract.* 2015; 4: 21-29.
12. Mehta RL, Awdishu L, Davenport A, Murray PT, Macedo E, Cerda J, et al. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney Int.* 2015; 88(2): 226-234.
13. Karimzadeh I, Barreto EF, Kellum JA, Awdishu L, Murray PT, Ostermann M, et al. Moving toward a contemporary classification of drug-induced kidney disease. *Crit Care.* 2023; 27(1): 435.
14. Parikh CR, Koyner JL. Biomarkers in acute and chronic kidney diseases. In: Chertow G, Luyckx V, Marsden P, Skorecki K, Taal M, Alan Y, editors. *Brenner and Rector's The Kidney*. 11. Elsevier; 2020.
15. Moore EM, Bellomo R, Nichol AD. The meaning of acute kidney injury and its relevance to intensive care and anaesthesia. *Anaesth Intensive Care.* 2012; 40(6): 929–948.
16. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6(8): 461-470.
17. Raghavan R, Shawar S. Mechanisms of Drug-Induced Interstitial Nephritis. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017; 24(2): 64-71.
18. Kodner CM, Kudrimoti A. Diagnosis and management of acute interstitial nephritis. *Am Fam Physician.* 2003;67(12):2527-2534.
19. Finnigan NA, Rout P, Leslie SW, et al. Allergic and Drug-Induced Interstitial Nephritis. [Updated 2023 Sep 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan.
20. Sanchez-Alamo B, Cases-Corona C, Fernandez-Juarez G. Facing the Challenge of Drug-Induced Acute Interstitial Nephritis. *Nephron.* 2023;147(2):78-90.
21. Rossert J, Fischer E. Acute interstitial nephritis. *Comprehensive clinical nephrology*. Philadelphia: Elsevier Limited; 2018.
22. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, Nasr SH. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(4):558-566.
23. Yarlagadda SG, Perazella MA. Drug-induced crystal nephropathy: an update. *Expert Opin Drug Saf.* 2008; 7(2): 147-158.
24. Daudon M, Frochot V, Bazin D, Jungers P. Drug-Induced Kidney Stones and Crystalline Nephropathy: Pathophysiology, Prevention and Treatment. *Drugs.* 2018;78(2):163-201.
25. Perazella MA, Herlitz LC. The Crystalline Nephropathies. *Kidney Int Rep.* 2021;6(12):2942-2957.
26. Keltz E, Khan FY, Mann G. Rhabdomyolysis. The role of diagnostic and prognostic factors. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2014;3(4):303-312.
27. Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Crit Care.* 2014;18(3):224.
28. Deng Z, Wang S, Wu C. Rhabdomyolysis associated with newer-generation anti-seizure medications (ASMs): a real-world retrospective and pharmacovigilance study. *Front Pharmacol.* 2023; 4:1197470.
29. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(6):377-385.
30. Yang BF, Li D, Liu CL, Luo Y, Shi J, Guo XQ, et al. Advances in rhabdomyolysis: A review of pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Chin J Traumatol.* 2026;29(1):21-31.
31. Mazzierli T, Allegretta F, Maffini E, Allinovi M. Drug-induced thrombotic microangiopathy: An updated review of causative drugs, pathophysiology, and management. *Front Pharmacol.* 2023;13:1088031.
32. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood.* 2015;125(4):616-618.
33. Abou-Ismael MY, Kapoor S, Citla Sridhar D, Nayak L, Ahuja S. Thrombotic microangiopathies: An illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022;6(3):e12708.
34. Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, Morales AI, Lopez-Hernandez FJ. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int.* 2011; 79(1): 33-45.
35. Campbell RE, Chen CH, Edelstein CL. Overview of Antibiotic-Induced Nephrotoxicity. *Kidney Int Rep.* 2023;8(11):2211-2225.
36. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-184.
37. Chowdary PJ, Kumar AS, Kumari NH, Sowjanya KK, Sravya D, Divakar D. A comprehensive review on drug-induced (aminoglycosides) acute kidney injury: mechanism, risk factors, diagnosis, and therapeutic approaches. *World J. Adv. Pharm. Sci.* 2025;2(2):73-80.
38. Baker M, Perazella MA. NSAIDs in CKD: Are They Safe? *Am J Kidney Dis.* 2020;76(4):546-557.
39. Shlipak MG, Tummalaipalli SL, Boulware LE, Grams ME, Ix JH, Jha V, et al; Conference Participants. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2021;99(1):34-47.
40. Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EF, Silva Junior GBD. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol.* 2019; 41(1): 124-130.
41. Bhandari S, Mehta S, Khwaja A, Cleland JGF, Ives N, Brettell E, Chadburn M, Cockwell P; STOP ACEi Trial Investigators. Renin-Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2022;387(22):2021-2032.
42. Jones M, Tomson C. Acute kidney injury and 'nephrotoxins': Mind your language. *Clin. Med.* 2018;18:384–386.
43. Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ, Wilcox CS; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and

- the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: a statement for healthcare professionals from the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. *Circulation*. 2001;104(16):1985-1991.
44. Adhiyaman V., Asghar M., Oke A., White A.D., Shah I.U. Nephrotoxicity in the elderly due to co-prescription of angiotensin converting enzyme inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J. R. Soc. Med*. 2001; 94: 512-514.
45. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024; 105(4S): S117-S314
46. Ahmadiazar F, Rahmanian M, Jalali Z, Joseph A, Foroutan M. Possible nephrotoxic effects of high dose statin therapy; current knowledge. *Nephropharmacol*. 2023; 12(1): e10574.
47. Verdoodt A, Honore PM, Jacobs R, De Waele E, Van Gorp V, De Regt J, Spapen HD. Do Statins Induce or Protect from Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease: An Update Review in 2018. *J Transl Int Med*. 2018; 6(1): 21-25.
48. Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, et al.; Canadian Network for Observational Drug Effect Studies. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ*. 2013; 346: f880.
49. Annigeri RA, Mani RM. Acute interstitial nephritis due to statin and its class effect. *Indian J Nephrol*. 2015; 25(1): 54-56.
50. Parmar MP, Kaleem S, Samuganathan P, Ishfaq L, Anne T, Patel Y, et al. Impact of Proton Pump Inhibitors on Kidney Function and Chronic Kidney Disease Progression: A Systematic Review. *Cureus*. 2023; 15(12): e49883.
51. Al-Aly Z, Maddukuri G, Xie Y. Proton Pump Inhibitors and the Kidney: Implications of Current Evidence for Clinical Practice and When and How to Deprescribe. *Am J Kidney Dis*. 2020; 75(4): 497-507.
52. Morschel CF, Mafra D, Eduardo JCC. The relationship between proton pump inhibitors and renal disease. *J Bras Nefrol*. 2018; 40(3): 301-306.