

# Standardizace fenotypů u onemocnění ledvin způsobeného léky

Mehta LR, Awdishu L, Davenport A. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney Int Advance*, online publication, 8 April 2015; doi:10.1038/ki.2015.115

**P**oškození ledvin léky (DIKI – drug induced kidney injury) je časté, ale přitom dosud neexistují žádné standardy pro diagnostiku a rozdělení těchto onemocnění. Kromě klinické péče je standardizace důležitá i pro hodnocení nežádoucích účinků léčiv ve studiích. Autoři článku ve spolupráci s International Serious Adverse Event Consortium zpracovali návrh takové klasifikace.

Poškození ledvin léky je založeno na dvou možných základních mechanismech. Typ A je způsoben vlastní toxicitou léku, je závislý na dávce a může se zmírnit snížením dávkování. Na základě znalostí o farmakologických vlastnostech léku ho lze předvídat. Příkladem je aminoglykosidová toxicita. Typ B představuje idiosynkratická reakce organismu, která může vzniknout i při minimální dávce. Nelze ji vysvětlit vlastním působením léků a léčba obvykle vyžaduje vysazení léku. Příkladem je akutní intersticiální nefritida po inhibitech protonové pumpy.

Pro klasifikaci byly stanoveny čtyři základní fenotypy:

1. **Akutní poškození ledvin**, kam se řadí akutní tubulární nekróza, akutní intersticiální nefritida nebo osmotická nefróza. Změna musí splňovat alespoň kategorii 2 dle KDIGO, aby byla zvažována jako lékové poškození.
2. **Glomerulární onemocnění**, které je klinicky charakterizováno hematurií a proteinurií. Předpokladem je nepřítomnost jiného onemocnění, které může být důvodem glomerulárního onemocnění ledvin.
3. **Tubulární onemocnění**, které zahrnuje renální tubulární acidózu, Fanconiho syndrom, syndrom nadměrné sekrece anti-diuretického hormonu (který není vlastním postižením ledvin, ale má za následek poruchu hospodaření s vodou v ledvinách), diabetes insipidus a ztráty fosfátů.

#### 4. Močové kameny, s obstrukcí nebo bez obstrukce vývodných močových cest.

V praxi se mohou vyskytovat i poškození kombinovaná, například renální selhání na podkladě obstrukce močových cest kameny.

Pro každou kategorii jsou stanovena primární kritéria, z nichž alespoň jedno musí být splněno, a sekundární kritéria, která dále zpřesňují typ postižení. Kritéria jsou přehledně uspořádána do tabulky, která je však příliš rozsáhlá na to, aby mohla být shrnuta v tomto textu. Pro akutní poškození ledvin a glomerulární onemocnění se doporučuje ověření pomocí renální biopsie.

Do kategorií nebylo zařazeno hemodynamické poškození, přestože u některých léků je evidentním mechanismem účinku, například u inhibitorů ACE, sartanů nebo nesteroidních antirevmatik. Pro toto poškození však neexistuje spolehlivá definice. Navíc je většinou mírné a reverzibilní, proto se ho autoři rozhodli vypustit.

Časový průběh je odvozen z doporučení KDIGO a lze ho klasifikovat jako akutní (1–7 dní), subakutní (8–90 dní) a chronický (více než 90 dní).

Pacienti nejsou obvykle vystaveni účinku jen jednoho léku, ale na poškození ledvin se může podílet více faktorů, včetně základního onemocnění, přidružených chorob, podání kontrastních látek apod. Často nejsou k dispozici hodnoty kreatininu ani nálezy v moči před onemocněním. Minimální kritéria pro DIKI jsou tedy následující:

1. Lék musí být podáván alespoň 24 hodin před vlastní událostí.
2. Jsou důkazy pro biologickou možnost takové reakce založené na známém účinku léku, jeho metabolismu nebo imunogenicitě.
3. Jsou nutná kompletní data, včetně farmakologické anamnézy, hodnoty biomarkerů, znalosti komorbidit, ostatních rizikových faktorů.
4. Síla vztahu mezi lékem a nežádoucím účinkem musí být založena na době podávání léku, splnění primárních a sekundárních kritérií a časovém rozvoji.

Autoři sami přiznávají nedostatky svého návrhu. Kategorie jsou velmi široké, ale dají se blíže specifikovat pomocí sekundárních kritérií. Identifikace jednotlivých kategorií záleží i na tom, jak často jsou kontrolovány biochemické parametry, takže některé lehčí a přechodné stavy mohou uniknout pozornosti, zejména u renální insuficience. Autoři sami přiznávají, že dali přednost spíše specifitě před senzitivitou. Příliš senzitivní kritéria by mohla vést k nežádoucímu vysazování léků u pacientů, kteří je potřebují, nebo k ukončení testování nových léků pro nežádoucí účinky, které nejsou klinicky relevantní. Nezbytná bude také validace v prospektivních studiích.

Klasifikace by měla vést k lepšímu povědomí o nežádoucích účincích léků na ledviny a k jejich časnější a častější detekci. Také by měla napomoci k vytvoření elektronických databází, které vyhodnotí údaje o pacientovi a na možnost nežádoucího účinku léku automaticky upozorní.

#### ■ KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Věra Čertíková-Chábová, Ph.D.**

*Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha*

*Systematických a komplexních přehledů o renálním poškození v důsledku užívání léků je relativně málo a přehledná klasifikace dosud chyběla. Kromě zaplnění této mezery v nefrologické literatuře je uvedená práce přínosná ve více faktorech:*

1. *Odlišuje poškození přímo vyvolané toxicitou léků od imunologicky zprostředkovaných reakcí i s tím vědomím, že některé léky mohou způsobovat poškození oběma mechanismy.*

2. *Rozdělení fenotypů je logické z klinického hlediska. Primární kritéria pracují převážně s klinickými parametry a základními laboratorními vyšetřeními.*
3. *Použití primárních a sekundárních kritérií je dobrým návodem, jak postupovat nejen při diagnóze, ale i při případné indikaci ne zcela rutinních vyšetření, jakými jsou třeba odpady minerálů do moči.*
4. *K ověření typu poškození u akutního poškození ledvin a glomerulárního postižení je výslovně doporučována renální biopsie. Odlišit hypersenzitivní intersticiální nefritidu od akutní tubulární nekrózy nebo diagnostikovat polékovou trombotickou mikroangiopatii bez biopsie jistě nelze a váhání v tomto směru může vést k oddálení léčby kortikoidy, plazmaferézou apod.*
5. *Pozornost je věnována i časovému průběhu poškození, které se může rozvíjet i chronicky. Odstupy mezi laboratorními kontrolami u pacientů jsou často dlouhé, a „nové“ poškození ledvin by tedy nemuselo být přisouzeno již dlouhodobě užívanému léku.*
6. *Práce obsahuje informace i o genetických a molekulárních mechanismech, které přispívají k renálnímu selhání a glomerulárnímu poškození u vybraných skupin léčiv.*
7. *Kritéria jsou vypracována tak, aby se dala použít pro děti i dospělé pacienty.*

*Jako první pokus o takovouto přehlednou klasifikaci má zmíněná práce i určité nedostatky. Čistě subjektivně mi připadá poněkud nepřehledná, informace o jednotlivých fenotypech se vyskytují na více místech a není zcela snadné je pospojovat. I obsahově má práce slabší místa, ale je nutno říci, že skoro na všechna autoři ve své práci upozorňují:*

1. *Celá klasifikace je založena prakticky pouze na hodnocení expertů. Její validace v prospektivních studiích je tedy nanejvýš žádoucí.*
2. *Nález u pacienta nelze někdy zařadit do jedné kategorie a fenotypy se pravděpodobně překrývají velmi často, což použití klasifikace znesnadňuje.*
3. *U pacientů v komplikovaném klinickém stavu a s vícečetnou medikací se doporučuje zvažovat každý lék zvlášť a v kontextu stavu pacienta. Nejenže to může v praxi přinášet určité obtíže, ale v celé práci se opomíjí možnost interakcí léků, které samy o sobě příliš komplikací nezpůsobují, ale v kombinaci mohou být nebezpečné.*

*Závěrem by bylo vhodné poznamenat, že pro nefrologie je klasifikace sice přínosná, ale nikoli objektivní. Na možnost polékového postižení jistě v praxi často myslí a úspěšně je diagnostikují. Časopis Kidney International je sice prestižní, ale pravděpodobně není vyhledáván lékaři jiných oborů. Bylo by jistě vhodné tuto klasifikaci zpřístupnit v nějakém časopise se zaměřením na obecnou internu, intenzivní péči a podobně.*