

Powikłania nerkowe związane z podawaniem leków modyfikujących przebieg choroby w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Renal complications due to disease modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients

Summary

In rheumatoid arthritis deterioration of renal function may be due to adverse reaction of potentially nephrotoxic drugs, may represent renal involvement in active rheumatoid arthritis or is a result of renal amyloid depositions. Rheumatoid arthritis patients are taking for years Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs) and/or nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Therefore it is difficult to distinguish renal damage due to active disease or pharmacotherapy. In this review we present metabolism of the most DMARDs, their influence on renal function and standard management in case of renal insufficiency in rheumatoid arthritis patients.

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, uszkodzenie nerek, cyklosporyna, złoto, metotreksat.

Keywords: rheumatoid arthritis, renal damage, cyclosporine, gold preparations, methotrexate.

w których leczono 524 chorych wynika, iż 15% do 17% chorych zostało wycofanych z leczenia z uwagi na niepożądane objawy ze strony przewodu pokarmowego, układu krwiotwórczego lub zakażeń (2). Zarówno w badaniach klinicznych, jak i obserwacjach postmarketingowych u 393 chorych leczonych azatiopryną i w porównaniu z innymi lekami typu DMARD nie odnotowano istotnych zaburzeń czynności nerek (2,3).

Chlorochina i hydroksychlorochina

Oba leki są eliminowane przez mechanizm dealkylacji, co przyczynia się do znacznego klirensu tych produktów przez nerki. Około 40% chlorochiny i 25% hydroksychlorochiny jest wydalana przez nerki niezmieniona, co nakazuje redukcję ich dawki w przypadku upośledzonej funkcji nerek. Choć leki te uważane są za względnie bezpieczne, to w retrospektywnym badaniu wykazano, że po włączeniu do terapii chlorochiny lub hydroksychlorochiny nastąpił znaczący spadek klirensu kreatyniny z 99 ml/min do 92 ml/min ($p < 0,001$) (4). Spadek klirensu kreatyniny (10%) był obserwowany u większego odsetka chorych biorących chlorochinę niż hydroksychlorochinę (55% vs 15%). Istotny był również wpływ wieku na obniżenie klirensu kreatyniny. Leki antymalaryczne ulegają akumulacji w różnych tkankach. Landewe i wsp. przyjmują hipotetycznie, że te dwa leki różnią się stopniem odkładania się w tkance nerkowej, podobnie jak to ma miejsce w siatkówce (4). Badanie farmakokinetyczne u osób z niewydolnością nerek, u których podawano chlorochinę, wykazało znacząco przedłużony czas eliminacji leku. W randomizowanym, porównawczym 24-tygodniowym badaniu skuteczności i bezpieczeństwa chlorochiny i cyklosporyny u chorych na wczesne rzs wykazano nieznaczne zaburzenie czynności nerek w przypadku obu leków z niewielką różnicą na niekorzyść cyklosporyny (5). Stężenie kreatyniny uległo zwiększeniu o 13 $\mu\text{mol/L}$ u chorych leczonych cyklosporyną, zaś leczonych chlorochiną o 6 $\mu\text{mol/L}$, ale nie była to różnica istotna statystycznie.

Cyklosporyna (CSA)

Cyklosporyna jest wydalana głównie z żółcią. Bardzo mała ilość leku jest eliminowana z moczem (w postaci niezmienionej zaledwie 0,1%, zaś jako metabolity w 6%). CSA jest metabolizowana głównie przez enzymy należące do grupy P-450 IIIA, stąd też inne leki metabolizowane przez te same enzymy mogą konkurencyjnie hamować metabolizm CSA, powodując zwiększenie (np. ketokonazol) lub zmniejszenie stężenia CSA w organizmie (np. rifampicyna).

W przypadku podania leku potencjalnie nefrotoksycznego (np. diklofenaku) może dojść do zwiększenia niekorzystnego działania CSA na nerki (6). Inny typ interakcji charakteryzuje się niezmiennym stężeniem CSA, ale dochodzi do zmiany w stężeniu (zwykle zwiększenia) innego leku jednocześnie podawanego z CSA (np. metotreksatu, diklofenaku, prednizolonu). 100% zwiększenie stężenia diklofenaku oraz w mniejszym stopniu stężenia kreatyniny było obserwowane u chorych na rzs jednocześnie otrzymujących CSA (7). Zwiększenie stężenia kreatyniny nie korelowało ze wzrostem stężenia diklofenaku. Nie obserwowano natomiast istot-

Dr hab. med. Piotr Wiland¹,
lek. med. Grażyna Jaworska-Górna²

¹Zakład Reumatologii AM we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. med. Jacek Szechiński

²Szpital Reumatologiczno-Rehabilitacyjny w Pokoju

Kierownik: lek. med. Grażyna Jaworska-Górna

W reumatoidalnym zapaleniu stawów (rzs) pogorszenie czynności nerek może być związane z niepożądanym działaniem leków potencjalnie nefrotoksycznych, może stanowić powikłanie narządowe w aktywnej postaci rzs lub być wyrazem odkładania się złogów amyloidu w nerkach. Chorzy na rzs pobierają przewlekłe leki modyfikujące przebieg choroby (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*, DMARDs) i/lub niesteroidowe leki przeciwzapalne przez przeważający okres trwania choroby, dlatego nieraz bardzo trudno zróżnicować, czy dane zmiany są związane z samą chorobą czy farmakoterapią. Poniższy przegląd leków modyfikujących przebieg rzs w układzie alfabetycznym uwzględnia ich szlaki metaboliczne, wpływ na czynność nerek oraz dotychczasowe obserwacje kliniczne i może być pomocny przy ocenie ich potencjalnie niekorzystnego wpływu na nerki.

Azatiopryna (AZA)

Główną drogą wydalania azatiopryny są nerki. Lek ten ulega przemianie w metabolit czynny (6-merkaptopurynę), a następnie w nieczynne metabolity (kwas tiomoczanowy i nieorganiczne siarczany) w wątrobie i erytrocytach, stąd niewydolność nerek nie powinna wpływać na jej toksyczność. Nie ma jednoznacznych opinii czy niewydolność nerek wpływa niekorzystnie na częstsze występowanie leukopenii indukowanej przez azatioprynę (1). Według zbiorczych danych pochodzących z 24 badań klinicznych,

nych interakcji w przypadku podawania kwasu acetylosalicylowego czy innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), takich jak indometacyna i piroksykamu (7). Istnieje potrzeba znacznej ostrożności przy jednoczesnym podawaniu NLPZ i CSA, gdyż łączne działanie tych leków wpływa bardziej niekorzystnie na stopień filtracji kłębkowej i efektywny przepływ krwi przez nerki niż każdy z tych leków z osobna.

Jednoczesne stosowanie metotreksatu (MTX) nie wywoływało zmiany w stężeniu CSA, ale powodowało, że prawdopodobnie na skutek zmniejszenia filtracji kłębkowej, stężenie MTX zwiększało się o 30% (8). Może to powodować wzrost częstości objawów niepożądanych ze strony MTX przy kombinowanym leczeniu.

CSA oddziałuje niekorzystnie na naczynia nerkowe i kanalik nerkowy. Zmiany w cewkach nerkowych związane są przede wszystkim z pogorszeniem reabsorpcji jonów magnezu i wydzielania jonów potasu i wodoru. Zmiany naczyniowe polegają na skurczu tętniczek doprowadzających, w następstwie czego dochodzi do pogorszenia perfuzji nerek i spadku przesączania kłębkowego.

Badania biopsyjne pacjentów biorących CSA po przeszczepie nerki i z powodu schorzeń autoimmunologicznych wykazały, iż spotyka się przede wszystkim zmiany dotyczące małych tętniczek (arteriopatii), rozlane zwłóknienie śródmiąższowe z nakładającym się niekiedy smugowatym rozmieszczeniem tych zmian (z lub bez zaniku cewek i obecności komórek zapalnych) oraz toksyczne tubulopatie (charakteryzujące się izometryczną wakuolizacją, olbrzymimi mitochondriami i mikrozwapnieniami).

Analiza 192 biopsji przeprowadzonych u chorych leczonych CSA z powodu różnych chorób autoimmunologicznych dowiodła, że znaczącymi czynnikami ryzyka uszkodzenia nerek była większa początkowa dawka cyklosporyny, większy wzrost stężenia kreatyniny w porównaniu do okresu przed włączeniem CSA oraz podeszły wiek chorego (9). Nie miał natomiast znaczenia czas utrzymywania się zwiększonych stężeń kreatyniny.

Należy podkreślić, że publikowane są jedynie nieliczne wyniki prospektywnych badań biopsyjnych u chorych na rzs. Sund i wsp. oceniali przez około 40 miesięcy 10 chorych otrzymujących małe dawki CSA w trzech kolejnych biopsjach nerki (10). Obserwowane zmiany w większości przypadków nie miały charakteru stale postępującego. Miały one charakter umiarkowany. Nie można wykluczyć istnienia zmian progresywnych również przy podawaniu małych dawek CSA. W przeprowadzonym przez 8 lat corocznym badaniu biopsji nerek u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów zaobserwowano, że CSA powoduje postępujące śródmiąższowe włóknienie i hialinizację tętniczek nerkowych (11).

Biopsje nerki wykonane u 60 chorych na rzs średnio po 19 miesiącach podawania CSA w dawce 2,8 mg/kg/dzień (zakres 2,6 do 10,0) wykazały w bardzo niewielkim procencie przypadków zmiany patologiczne, które można było przypisać stosowaniu CSA (12). 14 pacjentów miało przeprowadzoną następną biopsję po 39 miesiącach od rozpoczęcia terapii CSA. Zmiany charakterystyczne dla nefropatii cyklosporynowej stwierdzono u 5 z 60 chorych podczas pierwszej biopsji, i u jednego dodatkowo pacjenta podczas drugiej biopsji.

U żadnego z 22 chorych, którzy otrzymywali CSA w dawce początkowej mniejszej niż 4 mg/kg/dzień, i później nie przekraczano u nich dawki 5 mg/kg wagi ciała, nie obserwowano zmian patomorfologicznych, ani zaburzeń czynności nerek.

Inne wnioski płyną z metaanalizy kontrolowanych badań klinicznych z cyklosporyną, w której odnotowano 17% zwiększenie stężenia kreatyniny na zakończenie badań oraz blisko 21% różnicę w występowaniu nefrotoksyczności (>50% wartości podstawowej) na niekorzyść chorych leczonych cyklosporyną w porównaniu do alternatywnych metod terapii (13). Autorzy podkreślają znaczenie przestrzegania międzynarodowych rekomendacji podawania cyklosporyny.

W otwartej wielośrodkowej próbie klinicznej badano stosunek efektywności do bezpieczeństwa cyklosporyny u 102 chorych na rzs o średnim czasie trwania choroby 9,5 lat (14). Początkowa dawka 2,5 mg/kg wagi mogła być modyfikowana w zależności od uzyskanej odpowiedzi klinicznej. Zakres dawki u 69 chorych, którzy zakończyli udział w próbie po 12 miesiącach, wahał się od 1,7 do 5,2 mg/kg wagi. Zaobserwowano zwiększenie średniego stężenia kreatyniny o 23% w porównaniu do jej stężenia przed leczeniem. Utrzymywało się ono zwiększone pomimo redukcji dawki CSA (14).

Pomimo znanego ryzyka nefrotoksyczności CSA, przy rozważaniu celowości włączenia jej do leczenia, należy pamiętać o korzyściach płynących z jej stosowania. W 48-tygodniowej podwójnie ślepej próbie klinicznej stosowano u 132 chorych CSA w początkowej dawce 5 mg/kg wagi ciała z możliwą redukcją dawki przy wystąpieniu objawów ubocznych (15). Z uwagi na potencjalnie niekorzystne działanie CSA i NLPZ, te ostatnie były odstawiane przed włączeniem do próby. Zamiast NLPZ podawano większe dawki prednizolonu doustnie (15 mg/dzień), a w miarę uzyskiwania efektu terapeutycznego zależnego od CSA zmniejszano dawkę kortykosteroidów do dawki podtrzymującej 3,75 mg/dzień po 16 tygodniach terapii CSA. Z 61 chorych biorących cyklosporynę badanie ukończyło 37 przy średniej dawce leku wynoszącej 3,9 mg/kg/dzień. U tych chorych obserwowano znaczącą poprawę szeregu parametrów klinicznych, jak również zwolnienie progresji zmian radiologicznych w porównaniu do chorych nie leczonych CSA. Jednakże nawet na tej małej dawce CSA obserwowano zwiększenie stężenia kreatyniny o 26%, co autorzy interpretują jako wyraz postępującego zwłóknienia (15).

Badania porównawcze CSA z innymi lekami DMARDs wykazały w większości przypadków znacząco częstsze objawy uboczne ze strony nerek przy podawaniu cyklosporyny niż przy alternatywnym sposobie leczenia chlorochiną czy solami złota (5,16). Zwiększenie stężenia kreatyniny w przypadku podawania cyklosporyny zwiększało się odpowiednio o 17% i 24%, w porównaniu do mniejszego wzrostu stężenia kreatyniny w grupie leczonej chlorochiną o 8% i solami złota o 10% (5,16). Podobną różnicę wykazano przy porównywaniu CSA z metotreksatem i azatiopryną. Po zaprzestaniu podawania CSA stężenie kreatyniny zwykle ulega zmniejszeniu, ale nie osiąga ono wartości występującej przed leczeniem. Szczególnie dotyczy to chorych, u których stężenie kreatyniny uległo zwiększeniu podczas terapii o ponad 30%, a w jeszcze większym stopniu o więcej niż 50%. Należy jednak pamiętać, że we wcześniejszych badaniach klinicznych z zastosowaniem CSA stosowano wyższe niż 5 mg/kg wagi ciała dawki leku, co przyczyniało się w istotny sposób do częstszego występowania nefrotoksyczności u badanych chorych.

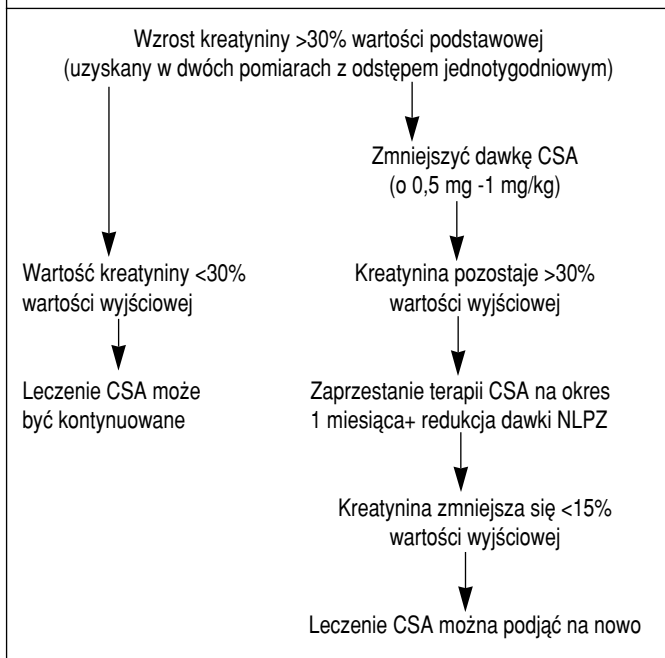
Przy podejmowaniu decyzji o włączeniu do leczenia CSA, należy ocenić pod kątem czynności nerek takie parametry, jak wartość ciśnienia tętniczego, stężenie kreatyniny we krwi (w dwóch oddzielnych punktach czasowych, aby ustalić średnią wartość dwóch oznaczeń), stężenie potasu we krwi oraz badanie ogólne moczu w kierunku białka.

Przy stosowaniu CSA u chorych na rzs zaburzenia funkcji nerek (stężenie kreatyniny > 30% stężenia podstawowego w dwóch kolejnych badaniach oraz stężenie mocznika, kwasu moczowego lub potasu powyżej normy) zdarzają się częściej przy długoletniej chorobie niż we wczesnym stadium rzs (59% vs 16%). U chorych z długotrwałym przebiegiem choroby częściej też dochodzi do odstawienia leku z powodu nefrotoksyczności (8% vs 3%). Zbliżoną częstość zaobserwowano natomiast odnośnie wystąpienia po raz pierwszy nadciśnienia.

Aby zminimalizować czy uniknąć niepożądanych objawów nefrotoksyczności przy podawaniu cyklosporyny, należy przestrzegać schematu (tabela 1) (17)

Podczas podawania CSA konieczne są regularne badania kliniczne i laboratoryjne, w tym pomiar stężenia kreatyniny i ciśnienia tętniczego co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące, a na-

Tabela 1. Schemat minimalizacji lub uniknięcia niepożądanych objawów ubocznych ze strony nerek przy dawce początkowej CSA 2,5-3,0 mg/kg wagi



stępnie co miesiąc, jeśli jest stabilna dawka CSA oraz wartości tych parametrów.

Jeśli stwierdza się nadciśnienie rozkurczowe >95 mmHg, to konieczne jest leczenie hipotensyjne z wyłączeniem leków interfeujących z metabolizmem CSA. Należy również rozważyć odstawienie NLPZ.

Trwają wysiłki w kierunku złagodzenia nefrotoksycznego wpływu CSA przez podawanie leków blokujących kanał wapniowy. W randomizowanej próbie 253 chorych, którzy otrzymywali CSA po przeszczepie nerki, przyjmowało placebo lub nitrendypinę w dawce 10 do 20 mg/dzień (18). Po 24 miesiącach terapii wykazano, że u chorych otrzymujących placebo, stężenie kreatyniny było większe niż w grupie chorych leczonych nitrendypiną (160,8 versus 148,5 μmol/L) i efekt ten był niezależny od hipotensyjnego działania nitrendypiny (18).

Cyklofosfamid (CTX)

Wydzielany jest przez nerki w postaci niezmienionej (mniej niż 25%) lub metabolitów (ponad 65%). W przypadku zaburzonej funkcji nerek wydłuża się jego czas półtrwania i może pogłębiać się jego działanie mielosupresyjne. Jeśli stopień filtracji kłębkowej jest niższy niż 1/3 prawidłowej, wtedy dawkę leku dożylnego należy zredukować do 0,5 g/m².

Objawy uboczne ze strony pęcherza moczowego są związane z akroleiną będącą metabolitem CTX w moczu. Obserwuje się do 1/3 przypadków krwotocznego zapalenia pęcherza u osób pobierających CTX p.o. oraz rzadziej zwióknienia lub raka pęcherza (10-krotnie zwiększone ryzyko). Zapobiec temu można poprzez podawanie leku dożylnie w pewnych odstępach czasowych i podając jednocześnie przed i po wlewie preparat mesna (19).

Etanercept

Etanercept należy do grupy leków blokujących TNF-alfa (*tumor necrosis factor*, czynnik martwicy nowotworów). Etanercept jest stosowany u chorych, u których podawane do tej pory leki modyfikujące przebieg choroby okazały się być nieskuteczne. Przeprowadzone badania kliniczne zarówno z etanerceptem w monoterapii, jak i w kombinacji z MTX nie wykazały dotąd częstszego występowania objawów ubocznych ze strony nerek (20).

Glikokortykosteroidy

Nie obserwowano niekorzystnego bezpośredniego wpływu na nerki. Wydzielanie nerkowe niezmienionego prednizolonu lub prednizonu jest nieznaczne. Natomiast u chorych z niewydolnością nerek i w niektórych badaniach dotyczących chorych po przeszczepie obserwowano zwiększone stężenie glikokortykoidów (21). Natomiast u chorych na zespół nerczycowy i z niskim stężeniem albumin we krwi wykazano zmniejszone stężenie niezmienionego wolnego prednizolonu (21).

Infliximab

Infliximab (Remicade) jest przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże ludzkie TNF, neutralizując jego biologiczne działanie. Podawany MTX działa synergistycznie z Remicade, gdyż zmniejsza częstość występowania HACA (*Human antichimeric antibodies*), które skracają okres półtrwania wolnej postaci leku. Najbardziej reprezentatywną, podwójnie ślepą, randomizowaną próbą kliniczną z infliximabem było badanie fazy klinicznej III (ATTRACT). Objęło ono 428 chorych na rzs. Wszyscy pacjenci otrzymywali 12,5 mg MTX jeden raz w tygodniu. We wszystkich 4 grupach chorych leczonych Remicade z MTX poprawę odnotowano u 50-58% chorych, zaś w grupie leczonej MTX i wlewami placebo jedynie w 20%.

Nie odnotowano w trakcie podawania infliximabu objawów ubocznych ze strony nerek. Opisano skuteczne leczenie infliximabem rzs u pacjentki poddanej leczeniu hemodializami, z uwagi na współistnienie schyłkowej niewydolności nerek, co może być korzystną alternatywą u tych chorych. Obserwowano również ustąpienie białkomoczu pod wpływem leczenia infliximabem u chorego na rzs i rozpoznaną wtórną amyloidozą typu AA (22). We własnej 12-miesięcznej obserwacji markerów nefrotoksyczności u chorych leczonych infliximabem stwierdzono brak zmian aktywności wczesnego markera nefrotoksyczności (N-acetylo-beta-D-glukozaminidazy, NAG) w krótkim czasie po podaniu infuzji i spadek aktywności tego enzymu w ciągu całego okresu terapii (23).

Leflunomid

Leflunomid jest nowym lekiem immunomodulującym zaaprobowanym do leczenia rzs. Hamuje on syntezę pirymidyny. Jest szybko przekształcany w organizmie do aktywnego metabolitu A77 1726, który dostaje się do żółci, gdzie bierze udział w krążeniu wątrobowo-jelitowym. W ciągu 28 dni 43% dawki leku jest wydalana z moczem. W randomizowanych próbach klinicznych leflunomid okazał się być równie skutecznym lekiem w terapii rzs jak MTX i sulfasalazyna, przewyższając znacząco efektywność w porównaniu do placebo.

W porównaniu do MTX i sulfasalazyny leflunomid w przeprowadzonych badaniach nie wykazywał ujemnego wpływu na funkcję nerek mierzoną zachowaniem się stężeń kreatyniny. Stosowanie leflunomidu powoduje również spadek stężenia kwasu moczowego w związku z jego wpływem na kanalik proksymalny (24).

W trakcie badań fazy II nad leflunomidem obserwowano nadciśnienie jako objaw uboczny u 10,6% chorych przyjmujących leflunomid w dawce 25 mg. W badaniach europejskich fazy III wystąpienie po raz pierwszy nadciśnienia stwierdzono u 3,7%, a w badaniach amerykańskich III fazy u 2,1% chorych przyjmujących leflunomid. Nie ma jednak dowodu, aby wystąpienie nadciśnienia miało wpływ na pojawienie się zaburzeń funkcji nerek czy białkomoczu. Wzrost ciśnienia skurczowego, a następnie rozkurczowego zostało też potwierdzone przez Rozmana i wsp., którzy zalecają częste monitorowanie ciśnienia podczas leczenia leflunomidem (25). Leflunomid stosowano również u chorych na rzs poddanych hemodializie z powodu niewydolności nerek. Nie ma jednak potrzeby modyfikacji dawki leku u chorych poddanych hemodializie.

Udowodniono większą skuteczność leflunomidu w porównaniu

do cyklosporyny, prednizolonu i indometacyny w zapobieganiu wystąpienia doświadczonego autoimmunologicznego zapalenia cewkowo-śródmiąższowego nerek. Leflunomid zaczął być również stosowany u chorych po przeszczepie nerki, u których dotychczasowa terapia cyklosporyną, azatiopryną lub mykofenolatem nie przynosiła zadowalającego efektu (26). Podanie leflunomidu zapobiegało u tych chorych progresji zaburzeń funkcji przeszczepionej nerki.

Metotreksat (MTX)

Metotreksat jest wydalany z organizmu głównie przez nerki, najczęściej w formie niezmienionej. W ciągu 24 godzin 50% do 90% pojedynczej dawki MTX jest eliminowane drogą nerkową. Lek, najczęściej w postaci niezmienionej, jest filtrowany przez kłębuszki, a następnie podlega zarówno procesom wydzielania jak i wchłaniania zwrotnego w kanalikach nerkowych. Przy małych stężeniach MTX w surowicy, obserwowanych u pacjentów z chorobami reumatycznymi, dominują procesy kanalikowego wchłaniania zwrotnego, a w przypadku dużych stężeń - procesy aktywnego wydzielania. Klirens nerkowy stanowi około 60-65% klirensu całkowitego MTX i w przypadku małych dawek leku (7,5-17,5 mg) waha się od 4,92 do 7,92 L/h. Według niektórych autorów istnieje dodatnia korelacja między klirensiem MTX a klirensiem kreatyniny.

Kennedy i wsp. badali 12 chorych na łuszczycę i nie stwierdzili pogorszenia czynności nerek u chorych poddanych terapii MTX przez okres od 13 do 48 miesięcy (27). W innym badaniu przeprowadzonym u 235 chorych na rzs leczonych MTX przez około 1,9 lat wykazano istotny statystycznie wzrost stężenia kreatyniny w surowicy z 0,94 do 1,10 mg/dl. Zwiększenie tego parametru obserwowano w grupie wiekowej powyżej 65 roku życia w porównaniu do stabilnych stężeń kreatyniny u chorych poniżej 65 roku życia. Można to jednak wiązać nie tylko z samym podawaniem MTX, ale również procesem starzenia czy niekorzystnym wpływem innych jednocześnie podanych leków.

W badaniu, które obejmowało przeprowadzenie 19 biopsji nerek u chorych na łuszczycę otrzymujących MTX przez okres od 1 miesiąca do 16 lat, nie stwierdzono w nerkach zmian histopatologicznych, które można by wiązać z podawaniem MTX (28).

Porównawcze badanie skuteczności i tolerancji NLPZ (n=67), soli złota (n=114), MTX (n=118) i hydroksychlorochiny (n=120) u chorych z wczesną postacią rzs przez okres średnio 67 tygodni wykazało, że liczba obserwowanych objawów niepożądanych ze strony nerek (głównie białkomoczu ponad 0,1g/l/24 h i zwiększonego stężenia kreatyniny) była zbliżona przy podawaniu MTX (n=20) i solach złota (n=22) oraz większa w porównaniu do hydroksychlorochiny (n=4) (29). W żadnym jednak przypadku, w odniesieniu do MTX, nie były one przyczyną odstawienia MTX.

Chociaż MTX rzadko jest przyczyną poważnych objawów niepożądanych ze strony nerek, to jednak w kilku badaniach stwierdzono subkliniczne zmiany czynności nerek, takie jak obniżenie klirensu kreatyniny (24,30). Po 6 miesiącach podawania MTX w stosunkowo małych dawkach (7,5 mg/tydzień) u 21 chorych na rzs wykazano znaczące zmniejszenie o 11% klirensu kreatyniny. Nie miało to związku ze zmianami w farmakokinetyce MTX (30). Obserwowano również w tym okresie znaczące zmniejszenie klirensu nerkowego MTX. Z uwagi na częste jednoczesne podawanie NLPZ, może mieć to również pewien związek ze stosowaniem leków z tej grupy. Jednakże pogorszenie czynności nerek wykazano również w przypadku podawania wyłącznie samego MTX.

Seidemann i wsp. (31), opisują znaczący spadek wartości wskaźników czynności kłębków nerkowych i kanalika nerkowego zarówno przy podawaniu MTX, jak i jednoczesnego stosowania MTX i kwasu acetylosalicylowego. Dane zbiorcze wyników 11 prób klinicznych u 496 chorych leczonych MTX wykazały, że chorzy z pogorszeniem czynności nerek byli czterokrotnie bardziej narażeni na wystąpienie ciężkich objawów niepożądanych, w tym ze strony układu oddechowego, niż pacjenci z klirensiem kreaty-

niny ponad 99,8 ml/minutę (32). Starszy wiek chorych nie miał natomiast wpływu na zwiększenie ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych, o ile nie stwierdzono u nich nieprawidłowej czynności nerek.

Badania nefrotoksyczności małych dawek MTX przeprowadzone u zwierząt dowiodły, że MTX wpływa przede wszystkim niekorzystnie na ultrastrukturę cewek dystalnych, przy braku zmian w kanalikach proksymalnych i kłębuszkach.

W długotrwałej własnej obserwacji chorych na rzs autor stwierdził, że małe dawki MTX nie powodują znaczącego uszkodzenia cewki proksymalnej u większości obserwowanych pacjentów w tygodniu 24, co może być spowodowane samym zmniejszeniem aktywności rzs (33).

D-penicylamina (D-Pen)

Najczęstszym objawem ubocznym ze strony nerek w przebiegu leczenia D-penicylaminą jest białkomocz, który występuje u około 7-18% chorych (34). Białkomocz może pojawić się w każdym okresie podawania D-Penicylaminy. Średni czas pojawienia się białkomoczu od rozpoczęcia terapii wynosi 8 miesięcy, choć po 12 miesiącach białkomocz może utrzymywać się jeszcze u 40% chorych (35). Nie zostało ostatecznie potwierdzone, że małe dawki D-penicylaminy rzadziej powodują powikłania nerkowe, natomiast stosunkowo często białkomocz rozwija się w kierunku zespołu nerczycowego (35). W grupie 219 chorych na rzs leczonych D-penicylaminą białkomocz pojawił się u 2 chorych leczonych małymi dawkami leku i u 3 chorych leczonych większymi dawkami. W większości przypadków białkomocz ustępuje samoistnie, średnio po 8 miesiącach i trwa nie dłużej niż 21 miesięcy. Nasilenie białkomoczu waha się znacznie i nie stwierdzono korelacji z dawką leku czy czasem trwania leczenia (35).

Niekiedy obserwuje się krwinkomocz, który jest zwykle łagodny i nie wymaga jeszcze zaprzestania leczenia. Dopiero krwinkomocz jest wskazówką w kierunku poszukiwania przyczyn. Jeśli nie stwierdzi się innych przyczyn, należy przyjąć, iż wywołany on jest podaniem leku, który należy wtedy odstawić.

Zmiany w nerkach wywołane są najprawdopodobniej odkładaniem się kompleksów immunologicznych (złogi IgG i dopełniacza) w błonie podstawnej kłębków. Obraz histopatologiczny podobny jest do obrazu po leczeniu solami złota. Zwykle jest to błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek (88% wg Halla) (35). Rzadziej obserwuje się rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek, nefropatię z niewielkimi zmianami lub też brak znaczących nieprawidłowości w kłębuszkach. Sporadycznie występuje również kłębuszkowe zapalenie nerek z obecnością półksiężyców (35).

Zwykle zmiany ustępują samoistnie i nie wymagają dodatkowego stosowania kortykosteroidów. Pojawienie się krwinkomoczu może niekiedy zwiastować pojawienie się szybko postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek, w tym zespołu Goodpasture'a.

Badanie moczu należy wykonywać raz na 2 tygodnie, o ile dawka leku jest stabilna. Po ustaleniu właściwej dawki można badanie moczu wykonywać raz w miesiącu.

Znaczny białkomocz, zespół nerczycowy i długotrwałe utrzymujący się krwinkomocz wymaga wykonania biopsji nerek, aby wykluczyć inne przyczyny i ocenić czy wymaga dodatkowo leczenia.

Chorzy, którzy w przeszłości otrzymywali złoto i z tego powodu pojawiły się objawy uboczne, obarczeni są zwiększonym ryzykiem rozwoju objawów ubocznych przy stosowaniu D-penicylaminy, o ile nie minęło jeszcze 6 miesięcy.

Lek ten bowiem ze względu na swoje właściwości chelatujące może uruchamiać z tkanek zdeponowane tam złoto lub też efekt ten wynika z krzyżowej reaktywności na pochodnie tiolowe, wspólne dla budowy chemicznej obu leków.

Sulfasalazyna (SSZ)

30% sulfasalazyny jest wydalane z moczem w zmienionej N-acetylowanej formie. Profil bezpieczeństwa sulfasalazyny został prze-

badany w licznych próbach klinicznych, w których nie stwierdzono niekorzystnego wpływu sulfasalazyny na czynność nerki (24). Opisuje się pojedyncze przypadki białkomoczu, który pojawił się w trakcie pobierania sulfasalazyny i ustąpił stopniowo po jej odstawieniu (36). Ocenia się, że białkomocz może wystąpić u 0,6% biorących ten lek. Badania wczesnych markerów czynności kłębuszków nerkowych i cewki proksymalnej nie wykazały żadnego wyraźnego zwiększenia wartości tych parametrów u chorych pobierających sulfasalazynę, co było obserwowane u niektórych chorych pobierających olsalazynę i mesalazynę.

Złoto

Złoto jest uważane za skuteczny lek należący do grupy leków modyfikujących przebieg choroby, choć dość często wywołuje objawy uboczne, zaś jego efekt jest widoczny dopiero po 3-6 miesiącach od rozpoczęcia podawania. Stosowane jest w postaci doustnej lub pozajelitowej. Złoto podawane doustnie ma znacznie lepszy profil bezpieczeństwa nerkowego niż złoto w postaci pozajelitowej, co częściowo jest związane z jego drogą eliminacji. Postać doustna (auranofin) wydalana jest głównie ze stolcem, a jedynie 5% wydalane jest z moczem, podczas gdy forma pozajelitowa jest eliminowana w 70% z moczem. Drugim pod względem częstości objawem ubocznym w trakcie leczenia złotem jest białkomocz. Białkomocz niewielkiego stopnia obserwuje się u 3-12% chorych pozostających na leczeniu solami złota (chryzoterapii) (37), a w mniejszym odsetku chorych (2,4%) krwinkomocz (37), natomiast klirens kreatyniny nie ulega znaczącemu zmniejszeniu. Znaczny białkomocz (>2,5 g/24 godziny) pojawia się u 2-3% wszystkich chorych poddanych chryzoterapii. Uszkodzenie nerek pod wpływem leczenia złotem jest bezobjawowe i może wystąpić po różnym czasie podawania soli złota. Może się to zdarzyć w pierwszym miesiącu (średnia całkowita dawka 10 mg) i 39 miesiącu (całkowita dawka 5262 mg) od rozpoczęcia leczenia (38). W badaniu 21 chorych, u których wystąpiła nefropatia w trakcie podawania złota, białkomocz pojawił się w ciągu 6 miesięcy u 50% osób, a w ciągu 24 miesięcy u 88%. Najczęściej (40%) występował po 3-6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia (38). Białkomocz całkowicie ustąpił w ciągu 6 miesięcy po odstawieniu soli złota u 36% chorych, u 62% w ciągu 12 miesięcy, u 86% po 24 miesiącach, a u wszystkich chorych w ciągu 39 miesięcy (38).

Doustna postać złota jest związana z mniejszą liczbą objawów niepożądanych, ale również i mniejszą skutecznością. W perspektywnym 24-miesięcznym badaniu porównywano terapię doustną i domięśniową postacią złota. Przy mniejszej skuteczności auranofinu obserwowano uszkodzenie nerek u 2 z 24 chorych leczonych złotem doustnym, zaś u 1 z 22 chorych leczonych domięśniowym preparatem złota.

Nie ma jednoznacznych opinii co do postępowania po przerwaniu leczenia złotem z powodu nefropatii. Istnieją doniesienia, że ponowne włączenie do leczenia soli złota w mniejszych dawkach, po całkowitym ustąpieniu białkomoczu, w większości przypadków nie wywołuje ponownie objawów niepożądanych ze strony nerek, a przynosi spodziewany efekt kliniczny. Nie zaleca się jednak ponownego leczenia w przypadku ciężkiego białkomoczu >2g/24 h oraz jeśli nie ustępuje w ciągu 3 miesięcy.

Białkomocz wywołany solami złota nie wykazuje związku z innymi objawami ubocznymi. W przypadku konieczności wykonania biopsji nerki rozpoznaje się przede wszystkim błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek (38), którego częstość oceniana jest na około 70%. W mikroskopie immunofluorescencyjnym uwiadcniają się ziarniste złogi IgG i dopełniacza, rzadziej IgA oraz IgM. Z kolei mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek obserwuje się u 10% chorych z białkomoczem o różnym nasileniu oraz u 60% chorych leczonych solami złota i poddawanych biopsji nerek z powodu mikroskopowego krwinkomoczu ze współistniejącym lub nieobecny białkomoczem.

Białkomocz ma charakter zarówno kłębuszkowy, jak i kanaliko-

wy. Prawdopodobnie najpierw występuje uszkodzenie komórek cewki proksymalnej i dystalnej z początkowym uwalnianiem się nadmiernych ilości enzymów lizosomalnych (NAG), a następnie te antygeny reagują z autoprzeciwciałami, w wyniku czego dochodzi do autoimmunologicznego uszkodzenia kłębków (39).

Alloantygeny HLA DR3 obecne były u prawie połowy chorych (46%) z nefropatią złotową, podczas gdy objawy uboczne ze strony nerek rzadziej stwierdzano u osób z antygenami HLA DR2 i DR7. Clarkson i wsp. wykazali, że chorzy na rzs leczeni złotem lub D-penicylaminą, u których wykazano C4A null (względne ryzyko 2,8) lub C4B null allele mają większe ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych ze strony nerek i układu krwiotwórczego niż pacjenci, u których nie stwierdza się tego układu zgodności tkankowej (40). Zaobserwowano, że reakcje niepożądane podczas leczenia aurotiomalatem sodu, w tym z białkomocz, występują częściej u chorych na rzs, którzy mieli obniżoną zdolność sulfoksydacji karbocysteiny. Jednakże niemożność przewidzenia objawów niepożądanych, w tym powikłań ze strony nerek, zmusza do częstych kontroli badania moczu, zwykle przed każdym podaniem soli złota. Badanie moczu, jak dotąd, pozostaje najlepszym testem klinicznym wczesnego wykrycia nefropatii na tle leczenia solami złota.

Przeprowadzone badania kliniczne nie dowiodły obecności istotnych związków między odpowiedzią terapeutyczną, wpływem toksycznym na nerki i stężeniem złota w surowicy czy mocz.

Wiele z obserwowanych objawów niepożądanych w trakcie leczenia solami złota było związanych ze stężeniem złota w niektórych tkankach, ale nie wykazano takiej zależności ze stężeniem złota w surowicy. Po podaniu pojedynczej iniekcji tiomalatu złota (GST) największe stężenie złota odnotowano w tkance nerkowej. Wykazano ponadto, że wtręty złota pojawiają się w kanalikach nerkowych w ciągu kilku godzin od podania substancji oraz, że kanalik proksymalny jest głównym miejscem, w którym dochodzi do odkładania się złota w nerkach.

Nie ma dowodów, aby leczenie wysokimi dawkami kortykosteroidów u chorych z nefropatią złotową miało wpływ na skrócenie czasu trwania białkomoczu czy prowadziło do szybszego lub całkowitego wycofania się zmian nerkowych (38). Przed toksycznym działaniem soli złota organizm broni się za pomocą metalotionin. Są one obecne w cytoplazmie i wykazują duże powinowactwo do ciężkich metali. Podawanie złota stymuluje syntezę metalotionin, co chroni komórki przed toksycznością następnymi dawkami złota.

Opisano ciężkie uszkodzenie kanalika proksymalnego przy nieobecnych zmianach patologicznych w kłębuszkach u szczurów otrzymujących wysokie dawki złota. Natomiast stosowanie złota w niskich dawkach powodowało zmiany w kłębuszkach nerkowych.

Piśmiennictwo:

1. Bach J., Dardenne M.: The metabolism of azathioprine in renal failure. *Transplantation* 1971, 12: 253-259.
2. Whisnant J.K., Pelkey J.: Rheumatoid arthritis: treatment with azathioprine (Imuran): clinical side effects and laboratory abnormalities. *Ann. Rheum. Dis.* 1982, 41(suppl 1): 44-7.
3. Singh G. i wsp.: Toxic effects of azathioprine in rheumatoid arthritis. *Arthritis. Rheum.* 1989, 26: 697-704.
4. Landewe R.B. i wsp.: Antimalarial drug-induced decrease in creatinine clearance. *J. Rheumatol.* 1995, 22: 34-7.
5. Landewe R.B. i wsp.: A randomized, double-blind, 24 week controlled study of low dose cyclosporine versus chloroquine for early rheumatoid arthritis. *Arthritis. Rheum.* 1994, 37: 637-43.
6. Wiland P., Szechiński J.: N-acetyl-beta-D-glucosaminidase enzymuria as an indicator in monitoring the therapy of some rheumatic diseases with potentially nephrotoxic drugs. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 1994, 42: 331-6.
7. Kovarik J. i wsp.: Cyclosporine and nonsteroidal antiinflam-

matory drugs: exploring potential interactions and their implications for the treatment of rheumatoid arthritis. *J. Clin. Pharmacol.* 1997, 37: 336-43.

8. Choc M.G.: Bioavailability and pharmacokinetics of cyclosporine formulations: Neoral[®] vs Sandimmun[®]. *Int. J. Dermatol.* 1997, 36 (Suppl 1): 1-6.

9. Feutren G., Mihatsch M.J.: Risk factors for cyclosporin-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporine in autoimmune Diseases. *N. Engl. J. Med.* 1992, 326: 1654-60.

10. Sund S. i wsp.: Morphological and functional renal effects of long-term low-dose cyclosporin A treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Nephrol.* 1994, 41: 33-40.

11. Zachariae H. i wsp.: Renal biopsy findings in long-term cyclosporin treatment of psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 1997, 136: 531-5.

12. Rodriguez F. i wsp.: Renal biopsy findings and follow-up of renal function in rheumatoid arthritis patients treated with cyclosporin A. *Arthritis. Rheum.* 1996, 39: 1491-1498.

13. Vercauteren S.B. i wsp.: A metaanalysis and morphological review of cyclosporine-induced nephrotoxicity in auto-immune diseases. *Kidney Int.* 1998, 54: 536-545.

14. Landewe R.B. i wsp.: Cyclosporin in common clinical practice: an estimation of the benefit/risk ratio in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1994, 21: 1631-6.

15. Forre O and the Norwegian Arthritis Study Group. Radiologic evidence of disease modification in rheumatoid arthritis patients treated with cyclosporine: results of a 48-week multicenter study comparing low-dose cyclosporine and placebo. *Arthritis. Rheum.* 1994, 37: 1506-12.

16. Kvien T.K. i wsp.: Progression of joint damage in early active severe rheumatoid arthritis during 18 months of treatment: comparison of low-dose cyclosporin and parenteral gold. *Br. J. Rheum.* 1998, 37: 874-882.

17. Panayi G.S., Tugwell P.: The use of cyclosporin A micro-emulsion in rheumatoid arthritis: conclusions of an international review. *Br. J. Rheumatol.* 1997, 36: 808-11.

18. Rahn K.H. i wsp.: Effect of nitrendipine on renal function in patients treated with cyclosporin: a randomised trial. *Lancet* 1999, 354: 1415-20.

19. Kovarsky J.: Clinical pharmacology and toxicity of cyclophosphamide. Emphasis on use in rheumatic diseases. *Semin. Arthritis. Rheum.* 1983, 12: 359-72.

20. Weinblatt M.E. i wsp.: A trial of etanercept, a recombination tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N. Engl. J. Med.* 1999, 340: 253-259.

21. Frey B.M., Frey F.J.: Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone. *Clin. Pharmacokinet* 1990, 19: 126-46.

22. Elkayam O. i wsp.: Rapid and complete resolution of proteinuria due to renal amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Arthritis. Rheum.* 2002, 46: 2571-3.

23. Wiland P. i wsp.: Renal function in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate and infliximab. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2004, 22: 469-72.

24. Scott D.L. i wsp.: Renal effects of leflunomide compared with other agents used to treat rheumatoid arthritis (RA). XIV EU-LAR Congress Abstract Book. *Ann. Rheum. Dis.* 1999: S212.

25. Rozman B. i wsp.: Leflunomide and hypertension. *Ann. Rheum. Dis.* 2002, 61: 567-569.

26. Hardinger K.L. i wsp.: Prospective, pilot, open-label, short-term study of conversion to leflunomide reverses chronic renal allograft dysfunction. *Am. J. Transplant.* 2002, 9: 867-71.

27. Kennedy C., Baker H.: Renal function in methotrexate treated psoriatics. *Br. J. Dermatol.* 1976, 94: 702-703.

28. Zachariae H. i wsp.: Kidney biopsies in methotrexate-treated psoriatics. *Dermatologica* 1990, 181: 273-276.

29. Van Jaarsveld C.H.M. i wsp.: Toxicity of anti-rheumatic drugs in a randomized clinical trial of early rheumatoid arthritis.

Rheumatology 2000, 39: 1374-1382.

30. Kremer J.M. i wsp.: Pharmacokinetics and renal function in patients with rheumatoid arthritis receiving a standard dose of oral methotrexate: association with significant decreases in creatinine clearance and renal clearance of the drug after 6 months of therapy. *J. Rheumatol.* 1995, 22: 38-40.

31. Seideman P., Müller-Suur R.: Renal effects of aspirin and low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1993, 52: 613-615.

32. Rheumatoid Arthritis Clinical Trial Archive Group. The effect of age and renal function on the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1995, 22: 218-23.

33. Wiland P. i wsp.: N-acetyl-(D)-glucosaminidase urinary excretion as an early indicator of kidney dysfunction in rheumatoid arthritis patients on low-dose methotrexate treatment. *Br. J. Rheumatol.* 1997, 36: 59-63.

34. Schiff M.H., Whelton A.: Renal toxicity associated with disease-modifying antirheumatic drugs used for the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis. Rheum.* 2000, 30: 196-208.

35. Hall C.L.: The natural course of gold and penicillamine nephropathy: A long term study of 54 patients. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1989, 252: 247.

36. Helliwell P.S.: Case report: Should tests for proteinuria be included in the monitoring schedule of sulfasalazine? *Br. J. Rheum.* 1995, 34: 790-91.

37. Husby G., Gran J.T.: Risk factors in the treatment of rheumatoid arthritis with parenteral gold. *Scand. J. Rheumatol.* 1983, 51(Suppl): 112-5.

38. Hall C.L. i wsp.: The natural course of gold nephropathy: long term study of 21 patients. *Br. Med. J.* 1987, 295: 745-748.

39. Wiland P., Szechiński J.: N-acetyl-beta-D-glucosaminidase urinary excretion as an early indicator of kidney damage in rheumatoid arthritis patients starting on parenteral gold and Depo-Medrone/placebo injections. *Clin. Rheumatol.* 1999, 18: 106-113.

40. Clarkson R.W.E. i wsp.: Complement C4 null alleles as a marker of gold or D-penicillamine toxicity in the treatment of rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.* 1992, 31: 53-4.