

# Leki i substancje potencjalnie nefrotoksyczne

## Potentially nephrotoxic drugs and substances

Klinika Nefrologii Dziecięcej Katedry Pediatrii  
Wydział Lekarski Uniwersytet Jagielloński  
w Krakowie  
Kierownik Kliniki:  
Dr hab. med. Krystyna Sancewicz-Pach,  
prof. UJ

### Dodatkowe słowa kluczowe:

nefrotoksyczność  
leki  
substancje chemiczne  
środki spożywcze  
rośliny

### Additional key words:

nephrotoxicity  
drugs  
chemical substances  
foods  
plants

**W pracy przedstawiono najczęściej stosowane w praktyce klinicznej leki potencjalnie nefrotoksyczne oraz substancje i środki chemiczne, które mogą uszkadzać nerki. Zwrócono również uwagę na możliwość nefrotoksycznego działania pewnych roślin i jądów zwierzęcych.**

### Wprowadzenie

Nerki są narządem szczególnie podatnym na działanie różnych szkodliwych czynników, które mogą powodować uszkodzenie lub pogorszenie ich czynności. Wynika to przede wszystkim z dużego przepływu krwi przez ten narząd, aktywności metabolicznej nerek ich podatności na działanie czynników zmieniających metabolizm, właściwości filtracyjnych nerek powodujących wysokie stężenie szeregu substancji i związków, w tym także toksycznych, w przesączu kłębuszkowym, w nabłonkach cewkowych i tkance śródmiąższowej oraz dużej podatności kłębuszków i tkanki śródmiąższowej na zmianę aktywności układu immunologicznego. Wzmoczoną wrażliwość na wpływy toksyczne mają nerki już pierwotnie uszkodzone lub niedokrwione. Toksyny mogą uszkadzać wszystkie części nefronu, i w zależności od miejsca ich bezpośredniego lub pośredniego działania, toksyczne uszkodzenie nerek może przebiegać pod postacią trzech głównych zespołów klinicznych: ostrej niewydolności nerek, zespołu nerczycowego i przewlekłej niewydolności nerek [16].

Ostra niewydolność nerek może być spowodowana przez bezpośrednie działanie nefrotoksyn w obrębie kanalików i tkance śródmiąższowej nerek (toksyczna martwica cewek nerkowych, śródmiąższowe zapalenie nerek), zaburzenie ukrwienia (głównie niedokrwienie) i niedrożność dróg moczowych (krystaluria, hemoglobinuria, mioglobinuria). Nie wszystkie struktury komórkowe nerek są w równym stopniu podatne na działanie substancji toksycznych. Najbardziej wrażliwe są komórki kanalików proksymalnych, które cechuje najwyższa aktywność metaboliczna, bardzo duży gradient osmotyczny oraz obecność cewkowych mechanizmów transportowych. Segment S3 cewek zawiera liczne enzymy biorące udział w metabolizmie leków jak np. cytochrom P450 czy oksydazy, które produkują reaktywne i potencjalnie nefrotoksyczne metabolity pośrednie. Leki mogą również wpływać na wewnątrzkomórkowe przekazywanie sygnałów oraz powstawanie drugich przekazników. Utrata wewnątrzkomórkowej regulacji stężeń wapnia i zmiana aktywności enzymatycznej mogą powodo-

**The authors present potentially nephrotoxic medications most often employed in clinical practice, along with chemical substances and foods that may result in kidney damage. The possible nephrotoxic effect of certain plant and venom of certain animals is emphasized.**

wać zaburzenia czynnościowe w komórkach i prowadzić do ich śmierci [47].

Działanie toksyn przejawiające się w postaci zespołu nerczycowego związane jest z uwalnianiem antygenów prowadzących do powstawania depozytów immunologicznych w obrębie błony podstawnej kłębuszka nerkowego bądź poprzez naruszenie równowagi immunoregulatorowej.

Przewlekła niewydolność nerek jest najczęściej spowodowana przez przewlekłe działanie niektórych substancji i leków w obrębie kanalików nerkowych prowadzące do tworzenia nacieków komórkowych, włóknienia i zaniku cewek nerkowych, z towarzyszącą czasem martwicą brodawek nerkowych.

Leki i substancje potencjalnie nefrotoksyczne oraz wywołane przez nie zespoły kliniczne przedstawiono w tabeli I.

Uszkodzenie nerek często rozwija się po lekach, z których znaczna część przejawia oprócz korzystnego wpływu działanie nefrotoksyczne. Główne mechanizmy nefrotoksycznego działania niektórych leków polegają na bezpośrednim uszkodzeniu nabłonka cewek, zaburzeniu ukrwienia, upośledzeniu drożności cewek nerkowych i wyzwalaniu nerkowych odczynów zapalnych. Stopień jatrogennego uszkodzenia nerek zależy m.in. od kojarzenia leków nefrotoksycznych, ich budowy chemicznej i kumulacji toksyn w korze lub rdzeniu nerki. U wielu pacjentów leki nawet standardowo dawkowane osiągają nadmierne stężenie we krwi. Czasami nefrotoksyczne działanie leku może wynikać ze zbyt wysokiej dawki przepisanej przez lekarza, nadużywaniu leku przez pacjenta, względnie zażyciu leku w celach samobójczych. Jatrogenne uszkodzenie nerek jest w około 20% przyczyną ostrej i w 5% przewlekłej niewydolności nerek [40].

W niektórych przypadkach nefrotoksyczność jest skutkiem nieprzewidywalnego, niezależnego od dawki zjawiska idiosyncrazji. Większość leków wykazuje jednak przewidywalne, zależne od dawki działanie nefrotoksyczne przejawiające się jako pogorszenie wcześniej występującego upośledzenia czynności nerek lub niewydolność nerek *de novo* [15].

Czynniki ryzyka polekowego uszkodze-

Adres do korespondencji:  
Dr hab. med. Krystyna Sancewicz-Pach  
Klinika Nefrologii Dziecięcej  
Katedry Pediatrii CMUJ  
30-663 Kraków, ul. Wielicka 265  
Tel./Fax.: (012) 658-06-63

nia nerek związane są ze swoistymi właściwościami konstytucyjnymi chorego i stwierdzanymi u niego stanami patologicznymi, z właściwościami samych leków oraz z interakcjami lekowymi [41]. Czynniki sprzyjające polekowemu uszkodzeniu nerek wymieniono w tabeli II.

Cztery grupy leków zaliczone zostały przez *Garella* [17] do tzw. internistycznego kwartetu nefrotoksycznego. Są to antybiotyki aminoglikozydowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), inhibitory konwertazy angiotensyny i radiologiczne środki cieniujące. Leki z w/w grup odgrywają znaczącą rolę również w praktyce pediatrycznej.

Leki szczególnie często uszkadzające nerki, oraz rodzaj zmian w nerkach spowodowany ich działaniem przedstawiono w tabeli III.

## Antybiotyki i chemioterapeutyki

**Antybiotyki aminoglikozydowe** należą do grupy leków o silnym bezpośrednim działaniu nefrotoksycznym. Gromadząc się i długo pozostając w korze nerkowej uszkadzają komórki nabłonka cewek bliższych, aż do martwicy włącznie. Zazwyczaj dochodzi do nieznacznej podwyższenia stężenia kreatyniny we krwi, przebiegającego z normalną diurezą lub nieoliguryczną ostrą niewydolnością nerek. Stężenie kreatyniny i mocznika w surowicy wzrasta po 3-5 dniach stosowania leku. W niektórych jednak przypadkach ostra niewydolność nerek ujawnia się dopiero pod koniec lub po zaprzestaniu terapii. U większości chorych dochodzi do normalizacji czynności nerek.

Mechanizm uszkodzenia nerek przez antybiotyki aminoglikozydowe jest dobrze poznany. W niewielkim stopniu wiążą się one z białkami nośnikowymi i są w postaci niezmetylowanej wydzielane do moczu na drodze filtracji kłębuszkowej, a następnie wchłaniane zwrótnie w cewce proksymalnej. W tym miejscu aminoglikozydy, których cząstki są silnymi kationami, wiążą się z ujemnie naładowanymi kwaśnymi fosfoinozylowymi składnikami błon nabłonka szczoteczki. U podstawy kosmków nabłonka szczoteczki cewki proksymalnej tworzą kompleks z megaliną – receptorem kationowym. Kompleks zostaje następnie szybko przetransportowany do wnętrza komórki w procesie pinocytozy i dostaje się do lizosomów. Tam powoduje rozkład fosfolipidów lizosomalnych z powstaniem ciałek mieloidalnych. Wraz z uszkodzeniem lizosomów uwalniane zostają enzymy lizosomalne prowadząc do uszkodzenia komórek i ich śmierci [11]. Wzrost aktywności w moczu enzymów brzożka szczoteczki (gamma-glutamylotranspeptydaza, fosfataza alkaliczna) i enzymów lizosomalnych nabłonka cewkowego (N-acetylo-beta-D-glukozaminidaza, beta glukuronidaza), który wyprzedza obniżenie filtracji kłębuszkowej o około 5-7 dni, wskazuje na uszkodzenie cewek. Jednym z markerów cewkowych nefrotoksycznego działania aminoglikozydów jest  $\beta$ -2-mikroglobulina. Jest to jednak marker nieswoisty, którego zwiększona ilość jest jedynie objawem wskazującym na wadliwe wchłanianie tego białka, mogące być konsekwencją innych

procesów chorobowych. Uszkodzenie cewek może przebiegać pod postacią zespołu *Fanconiego*. Spośród antybiotyków aminoglikozydowych, największą toksycznością charakteryzuje się gentamycyna. Netilmycyna i tobramycyna są mniej nefrotoksyczne. Należy jednak przyjąć, że wszystkie antybiotyki z tej grupy powodują podobne ryzyko uszkodzenia nerek [14,37].

Dawkowanie i rozkład dobowy leku może mieć istotne znaczenie w zmniejszeniu jego nefrotoksyczności. Wiele z fizjologicznych czynności nerek podlega rytmowi cyklicznych zmian dobowych. Wykazano, że klirens ulega obniżeniu w okresach zmniejszonej aktywności organizmu (w czasie snu). Stwierdzono, że u pacjentów dorosłych podawanie aminoglikozydów w jednej dawce dobowej jest równie skuteczne jak podawanie dawek podzielonych, pozwala natomiast o około 25% zmniejszyć ryzyko uszkodzenia nerek [5].

Badania przeprowadzone w grupie noworodków wykazały, że dawkowanie raz na dobę (z wyższymi stężeniami szczytowymi, które pozostają bez wpływu na toksyczność leku) jest równie skuteczne [20]. Podczas stosowania aminoglikozydów należy monitorować ich stężenie w surowicy krwi, dobierając dawkę odpowiednio do uzyskanego wyniku.

## Antybiotyki beta-laktamowe

Antybiotyki penicylinopodobne nie wykazują właściwości nefrotoksycznych w przeciwieństwie do cefalosporyn i karbapenemów. Te ostatnie ulegają wychwytywi z łożyska żylnego przez system transportowy kwasów organicznych zlokalizowany na powierzchni komórek cewek nerkowych. Wewnątrzkomórkowe stężenie leku przewyższa nieraz tysiącrotnie stężenia w surowicy krwi lub innych komórkach organizmu. W wyniku peroksydacji lipidów dochodzi do uszkodzenia przede wszystkim błon mitochondrialnych, co prowadzi do zmniejszenia produkcji ATP z następowym uszkodzeniem komórki i jej śmiercią. Klinicznie nefrotoksyczność antybiotyków beta-laktamowych manifestować się może ostrą martwicą cewką (z lub bez oligurii), która może utrzymywać się od kilku dni do kilku tygodni. Dawkę leku należy modyfikować w zależności od czynności nerek pacjenta. Zarówno penicyliny jak i cefalosporyny mogą być ponadto przyczyną ostrych zmian śródmiąższowych spowodowanych reakcją alergiczną manifestującą się hematurią, leukocyturią z przewagą eozynofili. Ostre śródmiąższowe zapalenie nerek jest powikłaniem niezależnym od dawki leku skojarzonym z typowymi dla reakcji nadwrażliwości objawami takimi jak gorączka, eozynofilia, podwyższone stężenie immunoglobuliny IgE [43,25].

Do **leków antybakteryjnych** mogących wykazywać działanie nefrotoksyczne należą:

- sulfonamidy, które krystalizują i wytrącają się w cewkach powodując niewydolność nerek wskutek niedrożności cewek oraz mogą powodować ostre śródmiąższowe zapalenie nerek; ryzyko nefrotoksyczności wzrasta wraz ze wzrostem dawki [23],

- tetracykliny mogą powodować ostrą martwicę cewek, zespół *Fanconiego*, ostre alergiczne śródmiąższowe zapalenie nerek [30],

- wankomycyna o silnym bezpośrednim, toksycznym działaniu na nerki powoduje ostrą martwicę cewek, ostre alergiczne śródmiąższowe zapalenie nerek; mniej nefrotoksyczna jest teikoplanina [3],

- fluorochinolony mogą bezpośrednio uszkadzać cewki nerkowe (ostra martwica cewkowa, z towarzyszącym ostrym śródmiąższowym zapaleniem nerek) [18],

- nitrofurantoina – ostre śródmiąższowe zapalenie nerek [26],

- erytromycyna może powodować późne ostre śródmiąższowe zapalenie nerek [27],

- pentamidyna stosowana w leczeniu zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis carinii*, u około 25% pacjentów powoduje uszkodzenie lub pogorszenie czynności nerek (ostra niewydolność nerek z hipoglikemią, hipomagnezemią i hipokalemia), toksyczność jej wzrasta jeżeli jest stosowana z innymi nefrotoksycznymi lekami (aminoglikozydy, amfoterycyna B, foskarnet) [35],

- foskarnet lek przeciwwirusowy, jest stosowany w leczeniu ostrego cytomegalowirusowego zakażenia u pacjentów z AIDS i po przeszczepie nerki; działa bezpośrednio na kanalik wywołując uszkodzenie nabłonka cewek nerkowych. Nefropatia występuje u większości pacjentów otrzymujących ten lek. Odpowiednie nawodnienie pacjenta znacznie zmniejsza nefrotoksyczność foskarnetu [8],

- acyklowir krystalizuje w cewkach nerkowych powodując ich niedrożność; niewydolność nerek występuje wcześniej, zazwyczaj bez skąpomoczu [6].

## Amfoterycyna B

Mechanizm działania Amfoterycyny B związany jest z interakcją leku ze sterolami błonowymi. Nefrotoksyczność może wystąpić pod postacią nieprawidłowości cewkowych (hipokalemia, hipomagnezemia, kwasica cewkowa dystalna, poliuria) lub obniżonej filtracji kłębuszkowej, wórnę do skurczu tętniczek doprowadzających. Równoczesne stosowanie diuretyków lub cyklosporyny zwiększa ryzyko rozwoju toksyczności poamfoterycynowej.

Wprowadzenie liposomalnej postaci amfoterycyny B (w preparacie tym amfoterycyna B umiejscowiona jest wewnątrz stabilizowanych liposomów, których ściana składa się z pochodnych lipidów, nie mają one powinowactwa do błon komórek człowieka, łatwo natomiast wiążą się z powierzchniową komórkę grzybów) obciążone jest śladowym ryzykiem nefrotoksyczności w porównaniu do konwencjonalnej postaci leku [31].

## Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Szeroko stosowane i łatwo dostępne NLPZ (acetaminofen, aspiryna, naproksen, ibuprofen) stosowane przez dłuższy okres czasu mogą być przyczyną toksycznego uszkodzenia nerek. Niesteroidowe leki przeciwzapalne hamują cyklooksygenazę, en-

**Tabela I**  
Zespoły kliniczne związane z działaniem leków i substancji potencjalnie nefrotoksycznych.  
Clinical syndromes associated with the effects of potentially nephrotoxic drugs and substances.

Uszkodzenie nerek	Leki i inne substancje
<b>1. Ostra niewydolność nerek</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostra niewydolność przednerkowa</li> <li>• ostra niewydolność pozanerkowa                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostra martwica cewkowa</li> </ul> </li> <li>• ostre śródmiąższowe zapalenie nerek                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapalenie naczyń</li> </ul> </li> </ul>	acetaminofen, aminoglikozydy, amfoterycyna, cisplatyna, metotreksat, radiologiczne środki kontrastowe, rtęć, pentamidyna, acyklowir, lowastatyna, mannitol, IL2, kaptopryl, kokaina, heroina, metadon, tlenek węgla, glikol etylenowy, amanityna, jady roślinne i zwierzęce
<b>2. Zespół nercycowy</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• submikroskopowe kłębuszkowe zapalenie nerek</li> <li>• błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek</li> <li>• szklńwiejące kłębuszkowe zapalenie nerek</li> </ul>	metale ciężkie, penicylamina, niesteroidowe leki przeciwzapalne, kaptopryl, trimetadion, sole złota, sole litu, interferon $\alpha$ , heroina, kokaina
<b>3. Przewlekła niewydolność nerek</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekłe zmiany śródmiąższowe</li> <li>• martwica brodawek nerkowych</li> <li>• przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek</li> </ul>	lit, ołów, kadm, cisplatyna, cyklosporyna, fenacetylna, kwas acetylosalicylowy, heroina, kokaina, zioła chińskie

**Tabela II**  
Czynniki sprzyjające polekowemu uszkodzeniu nerek.  
Factors facilitating drug-related kidney damage.

I. Zależne od chorego	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek, płeć</li> <li>• pierwotne schorzenie prowadzące od niewydolności nerek</li> <li>• stany chorobowe powodujące retencję sodu (marskość wątroby, niewydolność krążenia, uszkodzenie cewek nerkowych)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• odwodnienie</li> </ul> </li> <li>• kwasica, utrata potasu i magnezu                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• hiperurikemia, hiperurkozuria                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• posocznica, wstrząs</li> </ul> </li> <li>• przeszczep nerki</li> <li>• niedrożność dróg nerkowych</li> </ul> </li> </ul>
II. Zależne od leku	<ul style="list-style-type: none"> <li>• potencjalna swoista nefrotoksyczność                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• dawka</li> </ul> </li> <li>• długość terapii, częstość i droga podawania leku                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• powtarzająca się ekspozycja na lek</li> </ul> </li> </ul>
III. Wynikające z interakcji lekowych	łącznie lub oddzielone niewielkim odstępem czasu stosowanie substancji leczniczych, których działanie nefrotoksyczne potencjalizuje się: <ul style="list-style-type: none"> <li>• np. radiologicznych środków kontrastujących</li> <li>• antybiotyków aminoglikozydowych</li> <li>• niesterydowych leków przeciwzapalnych</li> <li>• inhibitorów konwertazy angiotensyny</li> </ul>

**Tabela III**  
Leki często uszkadzające nerki.  
Drugs frequently resulting in kidney damage.

Lek	Uszkodzenie nerek
Acetaminophen	ostra martwica cewkowa
Aminoglikozydy	ostra martwica cewkowa
Nienarkotyczne środki przeciwbólowe	śródmiąższowe zapalenie nerek, martwica brodawek
Amfoterycyna B	uszkodzenie kłębuszków nerkowych, kwasica cewkowa
Cefalosporyny	martwica cewek proksymalnych
Cyklosporyna	niewydolność nerek, zmiany śródmiąższowe, kłębuszkowe
Furosemid	wapnica nerek, zmiany śródmiąższowe
Lit	moczówka nerkowa
Niesterydowe leki przeciwzapalne	śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nercycowy
Penicylamina	zapalenie nerek związane z kompleksami immunologicznymi
Penicylina	zmiany śródmiąższowe
Pentamidyna	ostre śródmiąższowe zapalenie nerek (reakcja nadwrażliwości)
Sulfonamidy	ostra niewydolność nerek
Tetracyklina	alergiczne śródmiąższowe zapalenie nerek, martwicze zapalenie naczyń
Acyklowir	niewydolność nerek
Lowastatyna	niewydolność nerek
Kaptopryl	nefropatia błoniasta
Metotreksat	ostra niewydolność nerek

zym odpowiedzialny za produkcję prekursorów prostaglandyn, rodzinę 20-węglowych kwasów tłuszczowych pełniących funkcję miejscowych regulatorów tkankowych. Wraz ze zmniejszeniem produkcji prostaglandyn dochodzi do zwiększenia syntezy, pocho-

dzących z tych samych prekursorów, ale wykazujących przeciwne działanie leukotrienów.

Prostaglandyny syntetyzowane w korze nerek modyfikują regionalny przepływ krwi, filtrację kłębuszkową i uwalnianie reniny.

Prostaglandyny syntetyzowane w rdzeniu regulują oprócz rdzeniowego przepływu krwi, również cewkową odpowiedź na wapropresynę oraz reabsorpcję chlorku sodu w pętli Henlego. Zablokowanie tych naturalnych mechanizmów może prowadzić do

Tabela IV  
Nefrotoksyczne substancje chemiczne i środki spożywcze.  
Nephrotoxic chemicals and foods.

Uszkodzenie nerek	Substancje chemiczne absorbowane:		Środki spożywcze
	przez skórę i drogą wziewną	z przewodu pokarmowego	
przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek	benzyna lakowa	kadm fluorki ołów	woda Vichy (fluorki) sos Worcestershire
kłębuszkowe zapalenie nerek	węglowodory silikon		
ostra martwica cewek z hemoglobinurią	arsenowodór	anilina glikol etylenowy lizol naftalen bromek potasu, sodu	bób (Vicia faba L.)
ostra martwica cewek z mioglobiniurią	tlenek węgla	siarczan miedzi chlorek rtęci	lukrecja dzikie płacztwo - zięba, przepiórka, drożdż wędrowny
martwica cewek		sole arsenu chlorek baru chloroform sole rtęci kwas szczawiowy parakwat tal glikol etylenowy terpentyna tetrachloroetylen	fasola Djenkel
ostra niewydolność nerek	kwas bomy kadm toluen tetrachlorek węgla chrom glikol dietylenowy, polietylenowy lizol, fenol benzyna, olej napędowy		grzyby trujące
oksalozą		glikol dietylenowy, etylenowy	rabarbar
pseudoazotemia	aceton	glikol izopropylenowy	

ostrej przednerkowej niewydolności nerek, retencji sodu i wody, nadciśnienia z opornością na dotychczas stosowane leczenie hipotensyjne (NLPZ osłabiają działanie leków moczopędnych oraz beta-adrenolityków), hiperkalemii będącej konsekwencją zahamowania osi renina-angiotensyna-aldosteron. Oprócz zmian czynnościowych NLPZ stosowane przewlekłe mogą być przyczyną nefropatii śródmiąższowo-cewkowej (patomechanizm uszkodzenia jest związany z uwalnianiem cytokin, takich jak interleukiny 1, 2 i 6 oraz czynników wzrostu przez makrofagi nerkowe, czego konsekwencją jest aktywacja i proliferacja fibroblastów produkujących kolagen). Odrębnym powikłaniem może być poliuryczna ostra niewydolność nerek i zespół nerczycowy, które ustępują po odstawieniu leczenia [28].

Wśród zmian nieodwracalnych wymienić należy martwicę brodawek nerkowych, po długotrwałym stosowaniu dużych dawek złożonych preparatów przeciwbólowych zawierających zwłaszcza fenacetynę i aspirynę oraz przewlekłą niewydolność nerek będącą konsekwencją przewlekłego niedokrwienia [29].

NLPZ są szeroko stosowane u dzieci z podwyższoną temperaturą ciała. Należy

pamiętać, że gorączkujące dzieci są predysponowane do zwiększonej utraty płynów, z klinicznie łagodną ale znaczącą hipowolemią, będącą jednym z czynników ryzyka nefrotoksyczności NLPZ. Obecnie często stosowany acetaminofen (paracetamol), który jest aktywnym metabolitem fenacetyny, należy do leków szczególnie często uszkadzających nerki. Natomiast kwas acetylosalicylowy jest stosunkowo mało nefrotoksyczny.

Mesalazyna – lek przeciwzapalny, może być przyczyną późnego, śródmiąższowego zapalenia nerek.

Penicylamina – w przebiegu leczenia może pojawić się białkomocz i nefropatia błoniasta [22]. Najbardziej narażone są osoby z antygenami zgodności tkankowej HLA DR3 i HLA B8.

Złoto – u pacjentów leczonych solami złota może pojawić się białkomocz, zespół nerczycowy, rzadziej przewlekła niewydolność nerek. Podobnie jak przy leczeniu penicylamina szczególnie podatne są osoby z antygenami zgodności tkankowej HLA DR3 i HLA B8 [49].

#### Inhibitory konwertazy angiotensyny

Inhibitory konwertazy angiotensyny stosowane u chorych z nadciśnieniem tętniczym

lub zastoinową niewydolnością krążenia mogą powodować przejściową niewydolność nerek. Do najcięższych powikłań nerkowych po zastosowaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny dochodzi u chorych z obustronnym znacznym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej unaczyniającej jedyną czynną nerkę.

Filtracja kłębuszkowa (GFR) jest w dużej mierze zależna od stosunku napięcia tętniczek doprowadzających i odprowadzających. Gdy zmniejsza się przepływ nerkowy, ciśnienie filtracji pozostaje zachowane dzięki mechanizmowi kompensacyjnemu, polegającemu na rozkurczu tętniczki doprowadzającej i skurczu tętniczki odprowadzającej pod wpływem angiotensyny II. Inhibitory konwertazy angiotensyny powodują rozkurcz tętniczki odprowadzającej, zmniejszenie ciśnienia filtracji w kłębuszku i zmniejszenie GFR. Może to prowadzić do przejściowej ostrej niewydolności nerek.

W przypadku stosowania wysokich dawek kaptoprylu (przekraczających 150 mg/dobę) opisywano wystąpienie nefropatii błoniastej, związanej z obecnością grup sulfydrylowych nieobecnych w innych lekach tej grupy [38].

#### Radiologiczne środki cieniujące

Nagle pogorszenie czynności nerek po podaniu środków cieniujących jest częstą przyczyną jatrogennej ostrej niewydolności nerek. Mechanizm działania nefrotoksycznego jest niejasny, ale prawdopodobnie jest wynikiem skurczu naczyń nerkowych (jako skutku zwiększonej peroksydacji lipidów spowodowanej zwiększoną produkcją i lokalnym uwalnianiem wolnych rodników tlenowych i adenozyne) prowadzącej do miejscowego niedotlenienia i bezpośredniego toksycznego działania na cewki (wakuolizacja cewek proksymalnych, obrzęk śródmiąższowy, martwica komórek cewek).

Nefropatia pod wpływem działania radiologicznych środków cieniujących ujawnia się najczęściej w ciągu 48 godzin po podaniu kontrastu. Największe upośledzenie czynności nerek występuje w drugiej dobie, chociaż stężenie kreatyniny może wzrastać jeszcze przez tydzień lub dłużej. U większości osób normalizacja czynności nerek następuje szybko, w niektórych jednak przypadkach zaburzenia utrzymują się przez okres 1-3 tygodni. Jeżeli wystąpi niewydolność nerek, jest ona najczęściej nieoliguryczna. Upośledzenie czynności nerek przez środki cieniujące występuje rzadko u osób z prawidłową czynnością tego narządu. Zagrożenie to pojawia się w stanach odwodnienia, zastoinowej niewydolności krążenia, cukrzycy, szpiczaku mnogim, ekspozycji na inne leki nefrotoksyczne, powtarzającym się narażeniu na środki cieniujące i przy zastosowaniu dużej dawki kontrastu. U osób z grup ryzyka należy w miarę możliwości ograniczyć stosowanie tych środków, a w wypadku gdy jest to niemożliwe wyeliminować współistniejące czynniki ryzyka.

Wprowadzenie niejonowych, niskosmolalnych środków cieniujących zredukowało (aczkolwiek nie wyeliminowało) ryzyko nefrotoksycznego uszkodzenia nerek szczególnie u pacjentów z wyjściowo upośledzoną czynnością nerek. Najskuteczniej-

szą metodą zapobiegania nefropatii wywołanej przez środki cieniujące jest, prawidłowe nawodnienie chorego i utrzymanie dużej diurezy [42].

### Diuretyki

Diuretyki pętlowe działające w obrębie pętli Henlego (furosemid, kwas etakrynowy) i diuretyki działające na kanalik dystalny (tiazyd) mogą powodować przednerkową niewydolność poprzez zmniejszenie objętości płynowej zewnątrzkomórkowej lub alergiczne, ostre śródmiąższowe zapalenia nerek.

Diuretyki oszczędzające potas (spironolakton, triamteren) są zazwyczaj mniej nefrotoksyczne. Główne niebezpieczeństwo związane z ich stosowaniem wiąże się z możliwością wystąpienia hiperkalemii i kwasicy spowodowanej zahamowaniem nerkowego wydalania jonów potasowych i wodorowych.

Mannitol może powodować ostrą niewydolność nerek przy przedłużonym stosowaniu wysokich dawek prawdopodobnie jako skutek przednerkowej wazokonstrykcji [24,19].

### Leki przeciwdrgawkowe

Fenytoina może wywoływać ostre śródmiąższowe zapalenie nerek, będące skutkiem działania przeciwciał przeciw błonie podstawnej, karbamazepina zmiany śródmiąższowe, a fenobarbital ostrą niewydolność nerek [4].

### Leki immunosupresyjne i przeciwnowotworowe

Cyklosporyna jest lekiem immunosupresyjnym stosowanym u pacjentów po przeszczepach narządowych, w leczeniu steroiidoopornego i steroiidozależnego zespołu nerczykowego oraz w wielu chorobach o podłożu autoimmunologicznym. Cyklosporyna jest metabolizowana przez system zwany cytochromem P-450. Równoczesne stosowanie leków stymulujących wątrobowy cytochrom P-450 może powodować zwiększony klirens leku i obniżenie jego poziomu (karbamazepina, metylprednizolon, fenobarbital, fenytoina), natomiast leki które hamują cytochrom P-450 zwiększają osoczowe stężenie leku i jego potencjalną nefrotoksyczność (azytromycyna, erytromycyna, cymetydyna, diltiazem, ketokonazol, metoklopramid, werapamil).

Nefrotoksyczność cyklosporyny może przejawiać pod postacią tubulopatii proksymalnej z białkomoczem, utratą elektrolitów i wodorowęglanów lub pod postacią dysfunkcji kłębuszkowej (spadek GFR) i nadciśnienia. Wczesne zmiany funkcjonalne spowodowane skurczem tętniczki doprowadzającej (manifestujące się wzrostem stężenia kreatyniny, nadciśnieniem tętniczym, dodatnim bilansem płynów) pojawiają się zwykle w pierwszym tygodniu stosowania leku. Istotną rolę w tych zmianach odgrywa endotelina 1, uwalniania w zwiększonych ilościach z komórek endotelialnych, mezangialnych i cewkowych pod wpływem działania cyklosporyny. Objawy toksyczne zależą od dawki leku.

Przewlekła nefrotoksyczność związana jest natomiast ze zmianami morfologicznymi w nerce w postaci uszkodzenia tętniczek

nerkowych w następstwie proliferacji błony wewnętrznej i hialinowej, degeneracji ścian arterioli (opisywanego jako zespół przebiegający podobnie do zespołu hemolityczno-mocznicowego) lub rozlanego włóknienia śródmiąższowego z zanikiem cewek nerkowych. Zmiany wykazują zależność od dawki leku z tendencją do ustępowania po zmniejszeniu dawki bez konieczności odstawienia leku.

Tacrolimus (FK-506) – ostro i przewlekła nefrotoksyczność związana jest ze skurczem naczyń, niedokrwieniem nerki oraz zmianami w tkance śródmiąższowej.

Przeprowadzone badania wskazują, że obydwie leki mają wspólny szlak metaboliczny wiązania do enzymu wewnątrzkomórkowego – fosfatazy kalcyneuryny będący przyczyną ich nefrotoksyczności [39].

Cisplatyna – jest cytotoksycznym środkiem hamującym syntezę jądrowego DNA. Miejscem nefrotoksycznego działania leku jest cewka proksymalna, w której dochodzi do zmniejszenia aktywności ATP-azy  $\text{Na}^+ \text{K}^+$  i zmiany funkcji mitochondriów. Klinicznie dochodzić może do poliurii, hipomagnezmi, hipokalcemii, hipokalemii oraz obniżonej zdolności do zagęszczania moczu lub ostrej martwicy cewkowej.

Odpowiednie nawodnienie pacjenta przed, w trakcie i po podaży leku zmniejsza nefrotoksyczne działanie cisplatyny [34].

Metotreksat – może być przyczyną zależnej od dawki leku ostrej niewydolności nerek. Podczas podawania metotreksatu obserwuje się przejściowe obniżenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej będącego skutkiem skurczu naczyń. Metotreksat może również powodować niedrożność cewek nerkowych wskutek odkładania się jego metabolitów oraz martwicę kanalików proksymalnych [10].

Ifosfamid – nefrotoksyczne działanie manifestuje się nerkową glikozurią, aminoacidurią, utratą fosforanów i wodorowęglanów. Początkowe subkliniczne uszkodzenie cewek nerkowych charakteryzuje się obecnością  $\beta$ -2 mikroglobuliny i enzymów cewkowych w moczu [36].

Interleukina 2 (IL2) – wysokie dawki mogą powodować u około 90% pacjentów ostrą niewydolność nerek. Należy unikać równoczesnego stosowania NLPZ [7,48].

### Uropatia zaporowa

Niektóre leki mogą prowadzić do zablokowania cewek, kielichów nerkowych i/lub moczowodów w wyniku rądomiolizy (trankwilizery, rifampicyna, leki obniżające poziom cholesterolu takie jak inhibitory reduktazy 3-hydroksy 3-metyloglutarylo CoA, fibraty), krystalurii (nagły wzrost stężenia kwasu moczowego w przebiegu lizy guza, po leczeniu acyklowirem, metotreksatem, sulfonamidami) i włóknienia zaotrzewnowego po metysergidzie, hydrałazynie, amfetaminie, rzadko po beta-blokerach [12].

### Inne substancje

Działanie nefrotoksyczne mogą wywierać substancje chemiczne absorbowane drogą wziewną przez skórę lub z przewodu pokarmowego. Również niektóre środki spożywcze mogą działać uszkadzająco na nerki. Substancje te wywołują śródmiąższowe

zapalenie nerek, martwicę cewek nerkowych, ostrą niewydolność nerek, która może być spowodowana bezpośrednio działaniem toksyn lub mioglobiniurii, hemoglobiniurii czy krystalurii. Działanie nefrotoksyczne ma również jad skorpiona, pająka, pszczoł afrykańskich i węży.

Do roślin nefrotoksycznych zaliczany jest ziemowit jesienny, nasiona rącznika pospolitego, wawrzynek wilcze łyczo, cykuta, niektóre leki ziołowe (chińskie zioła) [1,13,21,32,33,44,45].

### Metale ciężkie

Mechanizm nefrotoksycznego działania metali ciężkich lub ich soli polega na:

1. interakcji z błoną komórkową zaburzającej przepuszczalność i mechanizmy transportowe błony,

2. wiązaniu do aktywnych miejsc enzymów, innych białek i kwasów nukleinowych,

3. odgrywaniu roli haptena, powodującego reakcje alergiczne,

4. uwalnianiu antygenów, mogących tworzyć kompleksy immunologiczne w kłębuszkach nerkowych.

Narażenie na działanie związków ołowiu, miedzi i arsenu może być przyczyną ostrej niewydolności nerek w następstwie uszkodzenia cewek nerkowych, zespołu Fanco-niego, a zatrucie rtęcią zespołu nerczykowego [9]. Uszkodzenia nerek mogą być wywołane solami litu, które powodują ostrą martwicę cewek i moczówkę nerkową [2,46].

W tabeli IV zestawiono wybrane substancje chemiczne, środki spożywcze i rośliny o działaniu nefrotoksycznym.

Zapobieganie toksycznym nefropatiom polega w pierwszym rzędzie na zaznajomieniu się z zagrożeniami wynikającymi z działania niektórych leków i substancji chemicznych oraz z okolicznościami, które tym zagrożeniem sprzyjają. Należy unikać podawania leków nefrotoksycznych, ograniczyć do niezbędnego minimum dawkę i czas stosowania, modyfikować schemat w zależności od zmieniającego się klirensu kreatyniny. U osób z już uszkodzonymi nerkami, o ile to możliwe wykluczyć czynniki ryzyka, a leki nefrotoksyczne zastąpić innymi nie stwarzającymi zagrożenia oraz unikać skojarzonego stosowania różnych leków nefrotoksycznych. W ostrych i przewlekłych zatruciach ksenobiotykami należy również uwzględnić (o ile to możliwe) poprzedzające zatrucie, schorzenia nerek, których rodzaj i zaawansowanie może mieć znaczący wpływ na odpowiednią modyfikację postępowania leczniczego.

### Piśmiennictwo

1. Abuelo G.J.: Renal failure caused by chemicals, foods, plants, animal venoms and misuse of drugs. Arch. Intern. Med. 1990, 150, 505.
2. Alexander F., Martin J.J.: Nephrotic syndrome associated with lithium therapy. Clin. Nephrol. 1981, 15, 267.
3. Appel G.B., Given D.B., Levine L.R. et al.: Vancomycin and the kidney. Am. J. Kidney Dis. 1986, 8, 75.
4. Appel G.B., Kunis C.L.: Acute tubulo-interstitial nephritis. Contemp. Issues Nephrol. 1983, 10, 151.
5. Barza M., Ioannidis J.P., Cappelleri J.C. et al.: Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. BMJ, 1996, 312, 338.
6. Becker B.N., Fall P., Hall C. et al.: Rapidly progres-

- sive acute renal failure due to acyclovir: Case report and review of the literature. *Am. J. Kidney Dis.* 1993, 22, 611.
7. **Beldegrun A., Webb D.E., Austin H.A. et al.:** Effect of interleukin-2 on renal function in patients receiving immunotherapy for advanced cancer. *Ann. Intern. Med.* 1987, 106, 817.
  8. **Cacoub P., Deray G., Baumelou A. et al.:** Acute renal failure induced by foscarnet. *Clin. Nefrol.* 1988, 29, 315.
  9. **Cafruny E.J., Feinfeld D.A., Schwartz G.J. et al.:** Effects of Drugs, Toxins, and Heavy Metals on the Kidney. In: Edelmann Ch.M. (eds) *Pediatric Nephrology*. Little Brown Company, Boston, 1994, 1707.
  10. **Condit P.T., Chanes P.E., Joel W.:** Renal toxicity of methotrexate. *Cancer* 1969, 23, 126.
  11. **Chesney R.W., Jones D.P.:** Drug nephrotoxicity. In: Barrall T.M., Avner E.D., Harmon W.E. (eds) *Pediatric Nephrology*. Walters Kluwer Company, Baltimore, 1999, 1067.
  12. **Cronin R.E., Henrich W.L.:** Toxic Nephropathy. In: Brenner B.M. (eds) *The Kidney*. Saunders Company, Philadelphia, 1996, 1680.
  13. **Cunningham E.E., Bremtjens J.R., Zielezny M.A. et al.:** Heroin nephropathy: A clinicopathologic and epidemiologic study. *Am. J. Med.* 1980, 68, 47.
  14. **Eknoyan G.:** Acute renal failure. In: Haddad, Shannon, Winchester (eds). *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*. Saunders Company, New York, 1998, 188.
  15. **Feehally J.:** Poisoning and Drugs Overdose. In: Johnson J., Feehally J. (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*. Mosby, Barcelona, 2000, 17-95-1.
  16. **Feinfeld D.A.:** Renal Principles. In: Goldfrank's (eds) *Toxicologic Emergencies*. Appleton Lange, New York, 1998, 391.
  17. **Garrell S.:** Drug-induced renal disease. *Hosp. Pract.* 1993, 28, 129.
  18. **Gerritsen W.R., Peters A., Henny R.C. et al.:** Ciprofloxacin-induced nephrotoxicity. *Nephrol. Dial. Transplant* 1987, 2, 382.
  19. **Gudallah M.F., Lynn M., Work J.:** Case report: Mannitol nephrotoxicity syndrome. *Am. J. Med. Sci.* 1995, 309, 219.
  20. **Hayani K.C., Hatzopoulos F.K., Frank A.L. et al.:** Pharmacokinetics of once-daily dosing of gentamicin in neonates. *J. Pediatr.* 1997, 131, 76.
  21. **Koren G.:** The nephrotoxic potential of drugs and chemicals: Pharmacologic basis and clinical relevance. *Med. Toxicol.* 1989, 4, 59.
  22. **Lachmann P.J.:** Nephrotic syndrome from penicillamine. *Postgrad. Med. J. Suppl.* 1968, 23, 23.
  23. **Linton A.L., Clark W.F., Drieger A.A. et al.:** Acute interstitial nephritis due to drugs: Review of the literature with a report of nine cases. *Ann. Intern. Med.* 1980, 93, 735.
  24. **Magli A.B., Bailon H.S., Cameron E.C. et al.:** Acute interstitial nephritis associated with thiazide diuretics: Clinical and pathological observations in three cases. *Am. J. Med.* 1980, 69, 939.
  25. **Mendoza S.A.:** Nephrotoxic drugs. *Pediatr. Nephrol.* 1988, 2, 466.
  26. **Muehrcke R.C., Pirani C.L., Kark R.M.:** Interstitial nephritis: A clinicopathological renal biopsy study. *Ann. Intern. Med.* 1967, 66, 1052.
  27. **Orlowski Z.:** Leki potencjalnie nefrotoksyczne. *Terapia i Leki* 2001, 29, 5.
  28. **Palmer B.F., Henrich W.L.:** Clinical acute renal failure with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Semin. Nephrol.* 1995, 15, 214.
  29. **Perneger T.V., Whelton P.K., Klag M.:** Risk of kidney failure associated with the use acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.* 1994, 331, 1675.
  30. **Phillips M.E., Eastwood J.B., Curtis J.R. et al.:** Tetracycline poisoning in renal failure. *Br. Med. J.* 1974, 2, 149.
  31. **Prentice H.G., Hann I.M., Herbrecht R. et al.:** A randomised comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br. J. Haematol.* 1997, 98, 711.
  32. **Ravnskov U.:** Possible mechanism of hydrocarbon-associated glomerulonephritis. *Clin. Nephrol.* 1985, 23, 294.
  33. **Roth D., Alarcon F.J., Fernandez J.A. et al.:** Acute rhabdomyolysis associated with cocaine intoxication. *N. Engl. J. Med.* 1988, 319, 673.
  34. **Saflirstein R., Winston J., Goldstein M. et al.:** Cisplatin nephrotoxicity. *Am. J. Kidney Dis.* 1986, 8, 356.
  35. **Shah G.M., Alvarado P., Kirschenbaum M.A.:** Symptomatic hypocalcemia and hypomagnesemia with renal magnesium wasting associated with pentamidine therapy in a patient with AIDS. *Am. J. Med.* 1990, 89, 380.
  36. **Shore R., Greenberg M., Geary D. et al.:** Iphosphamide-induced nephrotoxicity in children. *Pediatr. Nephrol.* 1992, 6, 162.
  37. **Smith C.R., Lipsky J.J., Laskin O.L. et al.:** Double-blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicin and tobramycin. *N. Engl. J. Med.* 1980, 302, 1106.
  38. **Steimman T.I., Silva P.:** Acute renal failure, skin rash, and eosinophilia associated with captopril therapy. *Am. J. Med.* 1983, 75, 154.
  39. **Su Q., Weber L., Lettler M. et al.:** Nephrotoxicity of cyclosporin A and FK-506: Inhibition of calcineurin phosphatase. *Renal Physiol. Biochem.* 1995, 18, 128.
  40. **Tenerowicz R., Sulowicz W.:** Wczesne wykrywanie nefrotoksycznego działania aminoglikozydów. *Przegl. Lek.* 1990, 47, 565.
  41. **Thatte L., Vaamonde C.A.:** Polekowe uszkodzenie nerek (tłumaczenie). *Medycyna po Dyplomie* 1998, 7, 30.
  42. **Thomsen H.S., Bush W.H.J.:** Treatment of the adverse effect of contrast media. *Acta Radiol.* 1998, 39, 212.
  43. **Tune B.M.:** Nephrotoxicity of beta-lactam antibiotic: mechanism and strategies for prevention. *Pediatr. Nephrol.* 1997, 11, 768.
  44. **Vanherweghem J.L., Abramowicz D., Tielemans C., Depierreux M.:** Effects of steroids on the progression of renal failure in chronic interstitial renal fibrosis: a pilot study in Chinese herbs nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 1996, 27, 209.
  45. **Vanherweghem J.L., Depierreux M., Tielemans C. et al.:** Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women. Association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet* 1993, 341, 387.
  46. **Walker R.G.:** Lithium nephrotoxicity. *Kidney Int.* 1993, 42, 93.
  47. **Waller D.G., George C.F.:** Drugs and the kidney. In: Raman G.V. (eds) *Renal Disease*. Chapman Hall, London, 1998, 325.
  48. **West W.H., Tauer K.W., Yannelli J.R. et al.:** Constant - infusion recombinant interleukin-2 in adoptive immunotherapy of advanced cancer. *N. Engl. J. Med.* 1987, 316, 898.
  49. **Wooley P.H., Griffin J.K., Panayl G.S. et al.:** HLA-DR antigens and toxic reaction to sodium aurothiomalate and D-penicillamine in patients with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 1980, 303, 300.