

**Prevenca liekového poškodenia obličiek**  
**Prevention of nephrotoxicity of drugs**



**Meno: Zuzana Křemenová rod. Ghanwiová**  
**Šk.rok: 2005/2006**  
**Školiteľ: prof. Sylvie Dusilová-Sulková**

## **Súhrn**

Moja diplomová práca podáva v teoretickej časti ucelený prehľad o nefrotoxických liečivách a mechanizmoch účinku týchto látok, s dôrazom na možné preventívne opatrenia. Taktiež informuje o molekulárnych mechanizmoch nefrotoxicity a možnosti prevencie na molekulárnej úrovni. Druhou časťou práce je dotazníkové šetrenie, ktoré poukazuje na nedostatky v informovanosti odbornej verejnosti (lekárov a študentov medicíny) o nefrotoxickosti liečiv a nedostatočnom používaní preventívnych postupov vedúcich k zníženiu negatívnych vplyvov liečiv na obličky.

## **Abstract**

Theoretic part of my diploma thesis gives a summary of nephrotoxic effects of drugs and mechanisms of nephrotoxicity, with emphasis on potential preventive strategies. It also informs about molecular mechanisms of nephrotoxicity and possibility of molecular prevention principles. The second part of the diploma thesis is questionnaire study, which points on entire lack of information of vocational community (doctors and medical students) about nephrotoxicity of drugs and insufficient use of preventive strategies to reduce it.

## **Pod'akovanie**

Chcela by som sa poďakovať svojej školiteľke prof. Sulkovej za cenné rady a podnety pri písaní mojej diplomovej práce ako aj za zapožičanie množstva zahraničnej literatúry, z ktorej som čerpala väčšinu teoretických informácií pri písaní práce.

## **Úvod**

V mojej práci som sa zamerala na prevenciu liekového poškodenia obličiek kvôli tomu, že veľké množstvo liečiv vykazuje akútnu alebo chronickú nefrotoxicitu. Množstvo týchto nežiadúcich účinkov je ale čiastočne alebo kompletne preventabilných. Vysoká prevalencia pacientov s poliekovým poškodením obličiek ma inšpirovala k dotazníkovému zisteniu informovanosti odbornej verejnosti o tejto problematike a o možnostiach predchádzania negatívnym následkom nefrotoxických liečiv. Keďže používanie nefrotoxických liečiv sa týka takmer všetkých lekárskejších špecializácií, snažila som sa aby v súbore dotazovaných boli zastúpení lekári z interných aj chirurgických oddelení a taktiež študenti 5. a 6. ročníkov lekárskej fakulty, ktorí za krátku dobu budú tieto lieky predpisovať.

Výsledky dotazníkového šetrenia ma presvedčili, že informovanosť odbornej verejnosti o tejto téme je nedostatočná a každá práca v danej problematike by mohla pomôcť túto negatívnu situáciu zvládnuť a zabrániť tak množstvu zbytočných poliekových renálnych insuficiencií.

## Obsah

TEORETICKÁ ČASŤ.....	5
Kapitola 1: Všeobecné princípy liekového poškodenia obličiek.....	5
1.1. Tubulointerstiálna nefropatia.....	5
1.2. Akútne tubulointerstiálne nefropatie.....	6
1.3. Chronické tubulointerstiálne nefropatie.....	7
Kapitola 2: Molekulárny základ nefrotoxicity.....	8
2.1. Interakcia toxínov s tubulárnou bunkou.....	9
2.2. Špecifické nefrotoxíny a kyslíkové radikály.....	9
2.3. Narušenie metabolizmu tubulárnej bunky.....	9
2.4. Porucha homeostázy vápnika.....	9
2.5. Poškodenie membránových fosfolipidov.....	10
2.6. Protektívne mechanizmy zasahujúce na molekulárnej úrovni.....	10
Kapitola 3: Lithium.....	10
3.1. Akútna nefrotoxicita.....	10
3.2. Chronická nefrotoxicita.....	10
3.3. Klinický obraz.....	11
3.4. Prevencia.....	11
3.5. Terapia.....	11
Kapitola 4: Analgetiká.....	11
4.1. Patologický obraz.....	11
4.2. Patogenézia.....	11
4.3. Klinický obraz.....	12
4.4. Diagnóza.....	12
4.5. Terapia.....	12
Kapitola 5: Nesteroidné antirevmatiká (NSAID).....	13
5.1 Mechanizmus.....	13
5.2. Typy NSAID inukovaného renálneho zlyhania.....	13
Kapitola 6: Aminoglykosidy.....	14
6.1. Pribeh.....	14
6.2. Morfológické zmeny.....	14
6.3. Patogenézia.....	15
6.4. Ovplyvnenie nefrotoxicity.....	15
6.5. Terapia.....	15
Kapitola 7: Antineoplastické látky.....	15
7.1. Akútne renálne zlyhanie.....	15
7.2. Chronické renálne zlyhanie.....	16
7.3. Cisplatina.....	16
7.4. Cyklofosfamid.....	17
7.5. Metotrexát.....	17
7.6. 5-Fluorouracil.....	17
7.7. Mitomycin C.....	17
7.8. IL2.....	18
7.9. Nefrotoxicita z produktov tumorovej lýzy.....	18
Kapitola 8: Radiokontrastné látky.....	18
8.1. Incidencia.....	18
8.2. Rizikové faktory.....	19
8.3. Klinika.....	19
8.4. Patológia.....	19

8.5. Patogenézia.....	19
8.6. Prevencia.....	20
8.7. Záver.....	21
Kapitola 9: Nefrotoxicita niektorých nových liečív.....	21
9.1. Cox-2 inhibitory.....	21
9.2. Bisfosfonáty.....	22
<b>PRAKTICKÁ ČASŤ.....</b>	<b>23</b>
1. Cieľ práce.....	23
2. Popis súboru.....	23
3. Metodika.....	24
3.1. Dotazník študenti.....	24
3.2. Dotazník lekári.....	25
4. Výsledky a hodnotenie študentov.....	26
5. Výsledky a hodnotenie lekárov.....	28
6. Porovnanie znalostí študentov a lekárov o nefrotoxicite liečív.....	31

# TEORETICKÁ ČASŤ

## **Kapitola 1: Všeobecné princípy liekového poškodenia obličiek**

Obličky, napriek tomu, že zaberajú len menej ako 1% hmoty tela, spotrebujú asi 20% srdečného výdaja, z toho 90% je distribuovaných v renálnej kôre. Expozícia tubulov a intersticia renálnej kôry toxínom je preto omnoho väčšia, než v iných tkanivách. Koncentračná schopnosť obličiek tiež prispieva k zvýšeniu koncentrácie toxínov, hlavne v dreni a v papilárnej časti, čo predisponuje tieto oblasti k chemickému poškodeniu. Určitú úlohu má aj kyselé pH tekutiny vo väčšine častí nefronu, ktoré ovplyvňuje charakter toxických látok, ich rozpustnosť a lokálnu koncentráciu.

**Tab.1.Faktory predurčujúce obličky k poškodeniu:**

1	vysoké krvné zásobenie
2	veľký povrch renálneho tubulárneho epitelu
3	dostupnosť špecifických mechanizmov zabezpečujúcich bunkové vychytávanie
4	koncentračná schopnosť obličiek
5	vysoká aktivita metabolických procesov, vysoké metabolické nároky
6	schopnosť vyrobiť toxický produkt z netoxického v biotransformácii

### **1.1. Tubulointersticiálna nefropatia**

Liekové poškodenie obličiek prebieha obvykle ako tubulointersticiálna nefropatia(TIN), primárna alebo sekundárna. Obličkové tubuly a intersticium majú totiž veľmi úzky vzájomný vzťah a porucha jedného vedie následne i k poruche druhého.

Primárna TIN je definovaná ako priame poškodenie tubulov alebo intersticia, bez toho, že by sa pri poškodení uplatňovali glomeruly alebo renálne vaskulárne riečište. U sekundárnej TIN je poškodenie tubulov a intersticia vyvolané iniciálou afekciou glomerulov alebo renálneho cievneho riečišťa. Je dôležité si uvedomiť, že až polovica primárnych TIN je vyvolaná externým poškodením, buď liekovým alebo toxickým. Klinicky rozlišujeme TIN akútnu (ATIN) a chronickú (CTIN). ATIN je v 15-20% príčinou akútneho zlyhania obličiek, CTIN v 20-30% spôsobuje chronické obličkové zlyhanie.

#### **1.1.1. Klinické prejavy tubulointersticiálnej nefropatie**

Všetky prípady primárnej ATIN a väčšina primárnych CTIN sa manifestuje renálnou insuficienciou (RI), prvým prejavom je tubulárna dysfunkcia. Priebeh tubulárnej insuficiencie je závislý od lokalizácie poruchy a jej závažnosť od rozsahu tubulárneho poškodenia a množstva intersticiálnych infiltrátov.

Porucha proximálneho tubulu sa prejaví bikarbonatúriou, glukosúriou, urikosúriou,  $\beta$ -mikroalbuminúriou a aminoacidúriou. U poškodenia distálnych tubulov vidíme zníženie sekrécie vodíkových kationov alebo distálnu tubulárnu acidózu s alebo bez poruchy sekrécie draslíka. Poškodenia drene redukujú schopnosť koncentrovať moč a citlivosť distálneho tubulu na antidiuretický hormón (ADH), klinicky sa prejavujúcu ako polyúria a nyktúria.

Transport sodíka je funkciou celého nefronu a tak redukcia jeho reabsorpcie môže byť následkom afekcie ktoréhokoľvek segmentu. To vysvetľuje absenciu klinických známkov retencie sodíka, hypertenzie a edému, u primárnej CTIN a môžeme ju použiť v diferenciálnej diagnostike proti sekundárnej CTIN, kde hypertenzia a edém sú prítomné skoro vždy.

### **1.1.2. Patogenézia TIN**

Ústrednú úlohu v patogenézii TIN má tubulárna deštrukcia. Poškodené tubulárne bunky a intersticiálne dendritické bunky začínajú fungovať ako antigén prezentujúce bunky. V ďalšej regulačnej fázi dôjde k infiltrácii intersticia antigénne aktivovanými T lymfocytmi. Konečná fáza charakterizovaná uvoľnením humorálnych faktorov z infiltrujúcich buniek, prítiahnutím ďalších imunokompetentných buniek a začiatkom fibrogenézie. Dôležitú rolu v udržovaní tohoto patologického stavu majú cytokíny kvôli ich chemoatrakčnej, prozápalovej a cytotoxickéj aktivite.

### **1.1.3. Patológia TIN**

Diagnóza TIN môže byť spoľahlivo stanovená len z renálnej biopsie. Intersticiálne infiltráty sa vyskytujú u všetkých foriem TIN, ale sú hlavným rysom ATIN. Vo všetkých prípadoch, kortikálne tubuly, ktoré normálne k sebe tesne naliehajú sú od seba oddelené expandovaným intersticiom, edémom u ATIN a fibrózou u CTIN. Preto edematózne obličky u ATIN sú zväčšené, fibrosklerotické obličky u CTIN zase zmenšené, kontrahované a zjazvené. V kontraste s týmto makroskopickým nálezom v mikroskopickom obraze nachádzame atrofické, chronicky poškodzované tubuly a vedľa nich kompenzačne hypertrofické tubuly. Glomeruly sú u ATIN a v skorých štádiách CTIN bez defektu, ale v pokročilom stupni poškodenia u CTIN dochádza k ich skleróze a k ťažkej periglomerulárnej fibróze. Taktiež aj vaskulatúra je u ATIN a v skorých štádiách CTIN bez patológie, no pokročilej CTIN vykazuje arteriosklerotické zmeny i pri absencii hypertenzie.

## **1.2. Akútne tubulointersticiálne nefropatie**

Liekmi spôsobené ATIN vznikajú na podklade hypersenzitívnej reakcie a teda nie sú závislé od dávky lieku. Objavujú sa 2-40 dní po začatí terapie a môžu sa vyskytovať aj bez systémovej manifestácie hypersenzitivity. ATIN je pri správnom používaní liekov pomerne vzácna komplikácia terapie. To, že v súčasnosti je jednou z hlavných príčin akútneho renálneho zlyhania, je kvôli veľmi častému a nadmernému užívaniu liekov.

Najbežnejšie lieky spôsobujúce ATIN sú antibiotiká (penicilíny, aminoglykosidy, cefalosporíny), sulfonamidy (kotrimoxazol, sulfametoxazol), nesteroidné analgetiká-NSAID (deriváty kyseliny propionovej), a iné (fenytoín, tiazidy, alopurinol, cimetidín, ACE inhibitory)

### **1.2.1. Antibiotiká**

Súbežná systémová reakcia je komplikáciou častou hlavne u antibiotík. Tie sa prejavujú okrem ATIN aj teplotou (60-100%), kožným rašom alebo svrbiacim makulopapulóznym exantémom (30-50%) a zvýšenými hladinami IgE (viac ako 50%).

Bolest v bedrách u ATIN je spôsobená distenziou renálnej kapsuly z edematónych obličiek. Hematúria (často mikroskopická), pyúria (prítomnosť eozinofilov potvrdzuje diagnózu ATIN) a proteinúria (tubulárneho pôvodu, pod 2g/deň) sú prítomné u 80% pacientov s ATIN.

### **1.2.2. NSAID**

ATIN pri podávaní nesteroidných analgetík je diagnostikovaná zriedka, kvôli absencii hypersenzitívnej reakcie. V niektorých prípadoch, masívna nefrotická proteinúria (10%) a renálne zlyhanie (15%) môžu byť jedinou charakteristickou známkou. Väčšinu prípadov ATIN vyvolanej analgetikami majú na svedomí deriváty kyseliny propionovej (ibuprofén, naproxén). NSAID taktiež inhibujú produkciu prostaglandínov a tým znižujú renálnu perfúziu. Preto u ľudí so zníženým krvným tlakom a hypoperfúziou urýchľujú vznik akútneho renálneho zlyhania.

### **1.2.3. ACE inhibitory**

ACE inhibitory svojím pôsobením inhibujú vazokonstrikciu vyvolanú angiotenzínom, ktorá je nutná na udržanie glomerulárneho filtračného tlaku. Pri deplícii krvného objemu to môže vyústiť do akútneho renálneho zlyhania.

Náhly začiatok renálnej insuficiencie je často prvým príznakom ATIN. Stúpa plazmatická koncentrácia urei a kreatinínu, aj keď pacient je non-oligurický, čo je následkom poruchy tubulárnej koncentračnej schopnosti. Oliguria nastáva, keď prvotná fáza nie je včas rozpoznaná a podávanie lieku pokračuje. Renálne zlyhanie je omnoho závažnejšie u pacientov, ktorí v predchádzajúcom období vyvinuli oligúriu.

Ultrazvuk nám ukáže zväčšené obličky, dokazujúce intersticiálny edém. Je pozitívny gáliový scan, čo ukazuje na zápalové intersticiálne infiltráty. Diagnóza môže byť určená len na základe biopsie.

#### **1.2.4. Liečba**

Zásadná je včasná diagnóza a zastavenie podávania lieku. To môže vyústiť i v spontánnu úpravu renálnych funkcií. Pacientov s akútnym renálnym zlyhaním je nutné dialyzovať až do zlepšenia funkcie obličiek. V prípadoch s veľmi závažným renálnym zlyhaním je možné krátkodobé podávanie kortikosteroidov (nie viac, ako 2-4 týždne).

### **1.3. Chronické tubulointersticiálne nefropatie**

Mechanizmy poškodenia nefronu sú u CTIN rôzne, v závislosti od poškodzujúceho lieku. Preto popíšem jednotlivé skupiny liečiv samostatne. Najčastejšími príčinami liekmi vyvolanej CTIN sú analgetiká, nesteroidné protizápalové lieky (NSAID), lithium, cisplatina, cyklosporín a rôzne protinádorové lieky.

#### **1.3.1. Analgetická nefropatia**

Vyvinie sa u pacientov užívajúcich analgetické kombinácie (aspirín+acetaminofen+kofeín) pravidelne a v nadmerných dávkach. Rozsah poškodenia koreluje s množstvom analgetika, ktoré sa v priebehu rokov chronického užívania dostalo do organizmu. U pacientov so závažným renálnym zlyhaním sa predpokladá, že prijaté množstvo analgetík je okolo 10 kg v priebehu 13 rokov. Minimálne detekovateľné poškodenie renálnych funkcií však môže vyvolať už kumulatívna dávka asi 3 Kg, čo odpovedá dennej konzumácii 1g týchto liekov v priebehu minimálne 3 rokov.

Oba, acetaminofen aj aspirín, dosahujú vysokých koncentrácií v dreni a v papile obličiek. Masívna diuréza a dostatočná hydratácia tieto koncentrácie znižujú a pôsobia tak protektívne pred CTIN. Intrarenálna oxidácia acetaminofenu vedie k vzniku toxických reaktívnych metabolitov, ktoré sú za normálnych okolností zhasané substanciami ako napr. glutathion. Aspirín zasa rozpojuje oxidatívnu fosforyláciu a redukuje schopnosť epiteliálnych buniek produkovať redukujúce substancie (glutathion). Preto maximum poškodenia vzniká, keď sú použité súčasne.

Iniciálnym miestom poškodenia sú papily, kde liečivá dosahujú maximálnych koncentrácií.

Vznikajú nekrózy, nekrózy sa potom rozširujú do drene, narastá rozsah aj závažnosť poškodenia.

Postupne celá papila podlieha nekróze a kalcifikácii. Nekrotické časti sa môžu odtrhnúť a vyvolať renálnu koliku.

Zníženie renálnych funkcií, aj pri normálnych hladinách urei a kreatinínu, by nás mali viesť k bedlivému pátraniu po abúze analgetík.

Analgetická nefropatia je častejšia u žien. Niekedy nás k podozreniu na zneužívanie analgetík privedú nepriame známky ich nadužívania, ako sú anémia a gastrointestinálne vredy.

Terapia spočíva hlavne v obmedzení spotreby týchto liekov. Renálne funkcie sa tým môžu stabilizovať, dokonca aj upraviť. Zvýšeným príjmom tekutín sa dajú znížiť koncentrácie analgetík v dreni, je nutné vyhnúť sa súčasnému požívaniu diuretík a laxatív, ktoré naopak ich koncentráciu zvyšujú. Až 10 % chronických užívateľov nesteroidných analgetík má tendenciu k vzniku uroepiteliálnych malignít a tak je u týchto pacientov nutná častá onkologická kontrola. Nutné je sa vyhnúť hlavne analgetickým kombináciám. Ani acetaminofen ani aspirín samostatne nezhoršujú renálne funkcie.

### 1.3.2. Lithium

Najbežnejším vedľajším efektom lithia je vazopresin-rezistentný nefrogénny diabetes insipidus, doprevádzaný často distálnou tubulárnou dysfunkciou ( tubulárna acidóza, straty sodíka ). Rekurentné epizódy predávkovania alebo prolongovaného užívania sú rizikovým faktorom vzniku CTIN.

### 1.3.3. Cyklosporín

Cyklosporínom vyvolaná vazokonstrikcia mikrovaskulárneho riečišťa vedie k vzniku okluzívnej arteriopatie a k tubulárnej epiteliálnej toxicite. Poškodenie je spočiatku reverzibilné, ale keď sa nepreruší podávanie cyklosporínu, dochádza k vzniku ireverzibilného poškodenia.

### 1.3.4. Protinádorové lieky

Táto skupina liečiv je charakterizovaná priamou tubulárnou toxicitou a klinickým obrazom akútneho renálneho zlyhania. Vzniká najčastejšie po cisplatine a nitrosourei.

**Tab.2 Mechanizmus poškodenia nefronu u liekovej nefropatie**

<i>Liečivo</i>	<i>Mechanizmus</i>
Penicilín, Sulfonamidy, Prokainamid	Vaskulitída
ACEI, Losartan	Zníženie rezistencie
Cyklosporín	Trombotická mikroangiopatia
NSAID, Cyklosporín, Radiokontrastné látky	Vazokonstrikcia, ischémia
Aminoglykosidy, Acetaminofen, Amfotericín, Protinádorové lieky	Poškodenie epiteliálnej bunky
Antibiotika, NSAID, Analgetiká, Cisplatina, Nitrosourea	Tubulointerstiálna nefritída
Cyklosporín, Lovastatín	Myoglobínúria
Sulfonamidy, Metotrexát, Alopurinol	Tubulárna obštrukcia
Amfotericín, NSAID, Diuretiká	Zníženie exkrécie H <sup>+</sup> , K <sup>+</sup>
Cyklofosfamid, NSAID, Lithium	ADH rezistencia

## **Kapitola 2: Molekulárny základ nefrotoxicity**

K poškodeniu obličiek môže dôjsť A) priamo reakciou toxínu s makromolekulami a membránami alebo B) nepriamo metabolizáciou toxínu v tubulárnej bunke. Priamo pôsobia napr. ťažké kovy, ktoré poškodzujú -SH skupiny makromolekúl; polykatióny ako sú aminoglykosidy, ktoré interagujú s negatívne nabitými fosfolipidovými membránami, polyenové antibiotiká, ktoré interagujú s membránovým cholesterolom. Nepriamo pôsobia napr. acetaminofen, cisplatina, ktoré sa v tubulárnej bunke aktivujú na oxidanty, ktoré produkujú kyslíkové radikály a ničia biomembrány.

Preletálne zmeny renálnych tubulov sa prejavia zväčšením lyzozómov, vakuolizáciou a dilatáciou endoplazmatického retikula, prítomnosťou myeloidných teliesok, ztratou riasiniek,



ztrátou bunkovej polarity, enzymúriou a poškodením transportnej kapacity tubulov. Letálne zmeny spôsobia ztratu renálnych funkcií, ktorá nereaguje na volumoexpanziu.

Rýchlosť renálneho zlyhania je u rôznych nefrotoxínov rôzna. Do 24 hodín nastáva po otrave ťažkými kovmi, do niekoľko dní po vysokých dávkach cisplatiny a aminoglykosidov, v intervale týždňov až mesiacov po dlhodobom podávaní malých dávok olova.

### **2.1. Interakcia toxínov s tubulárnou bunkou**

Toxíny používajú viacero mechanizmov, ako vsúpiť do tubulárnej bunky:

- 1) priamo s cytoplazmatickou membránou interaguje amfotericin B. Interakciou s cholesterolom vytvorí kanáliky pre  $\text{Na}^+$  a  $\text{K}^+$ , čím sa zvýši priepustnosť pre kationy.
- 2) väzbu na povrch bunky s následnou internalizáciou využívajú aminoglykosidy. Táto väzba je však saturateľná, preto kontinuálne podávanie je toxickejšie ako jednorázovo podané vysoké dávky (pri jednorázovom podaní sa obsadia väzbové miesta). Na zníženie toxicity aminoglykosidov môžeme použiť kompetíciu polykatiónov s aminoglykosidmi.
- 3) cytoplazmatickou membránou priamo prechádza cyklosporín, pretože má lipofilnú molekulu.
- 4) existujúce transportné systémy využívajú cefalosporíny. Ich prechod do tubulárnej bunky sa deje transportérom pre organické anióny, preto sa dá inhibovať probenecidom a p-aminohippurátom.

### **2.2. Špecifické nefrotoxíny a kyslíkové radikály**

Mnoho nefrotoxínov sa v tubulárnej bunke mení na oxidačne aktívne látky:

- 1) acetaminofen je aktivovaný účinkom oxidáz na elektrofilný metabolit, ktorý sa viaže na makromolekuly kovalentnou väzbou, alebo môže byť deacylovaný na p-aminofenol, ktorý je ďalej premenený na látku produkujúcu voľné kyslíkové radikály.
- 2) člen cefalosporínovej rady-cefaloridin je nefrotoxín, ktorý spôsobuje lipoperoxidáciu a znižuje hladiny glutathionu v bunke.
- 3) gentamicin alteruje mitochondriálny transport elektrónov a zvyšuje mitochondriálnu produkciu  $\text{H}_2\text{O}_2$ , spôsobuje premenu nenasýtených mastných kyselín na nasýtené, znižuje aktivitu glutathionu, katalázy a superoxidodismutázy, čím vyvoláva oxidačnú záťaž pre tubulárnu bunku.
- 4) cisplatina sa vyznačuje oneskorenou nefrotoxicitou 48-72 hodín po podaní. Cisplatina totiž znižuje obrat glutathionu a spôsobuje lipoperoxidáciu a poškodzovanie proteínových -SH skupín. Pri tomto mechanizme poškodenie sa môžu protektívne uplatniť vychytávače kyslíkových radikálov a látky znižujúce ich produkciu ako napr. tokoferol, thiosulfát, glutathion, dimetylsulfid, deferoxamin...

### **2.3. Narušenie metabolizmu tubulárnej bunky**

Niektoré nefrotoxíny ako napr. gentamicin a cisplatina spôsobujú mitochondriálnu dysfunkciu, čím sa inhibuje dýchací reťazec s následným nedostatkom energie pre zabezpečenie bunkových funkcií a zvyšuje sa produkcia kyslíkových radikálov.

### **2.4. Porucha homeostázy vápnika**

Intracelulárne je hladina  $\text{Ca}^{2+}$  regulovaná zhruba na koncentrácii 100 nmol/l pomocou endoplazmatického retikula,  $\text{Ca}^{2+}$  ATPázy na membráne,  $\text{Ca}^{2+}\text{Na}^+$  výmeny a mitochondriálnym vychytávaním pri nadmernom vzostupe. Zvýšenie koncentrácie  $\text{Ca}^{2+}$  v bunke môže spôsobiť:

- 1) aktiváciu fosfolipáz a poškodenie membránovej permeability
- 2) ovplyvnenie kontraktilných proteínov a cytoskeletu

- 3) aktiváciu proteáz a nukleáz
- 4) aktiváciu kaspáz a spustenie apoptózy alebo nekrózy

Poškodenie tubulárnej bunky účinkom zvýšených koncentrácií vápnika spôsobujú nefrotoxíny aminoglykosidovej rady, hlavne gentamicin, a tiež cisplatina.

### **2.5. Poškodenie membránových fosfolipidov**

Integrita membrán je závislá na správnej funkcii a metabolizme fosfolipidov. Zvýšenie ale aj zníženie množstva fosfolipidov v membráne má za následok poruchu jej funkcie.

- 1) zvýšená degradácia fosfolipidov - je spôsobená nadmernou aktiváciou fosfolipáz, vedie k zvýšenej permeabilite membrán a k influxu  $\text{Ca}^{2+}$  do bunky. Tento efekt majú nefrotoxíny s aktivitou na -SH skupiny bielkovín ako napr. ortuť.
- 2) znížená degradácia fosfolipidov - je spôsobená zníženou aktivitou fosfolipáz, ktoré neodbúravajú fosfolipidy, pretože sú na nich naviazané aminoglykosidy. Aminoglykosidy sú totiž kladne nabité a fosfolipidy záporne. To vedie k akumulácii aminoglykosidov a nedegradovaných fosfolipidov v lyzozómoch, ktoré sa menia v tzv. myeloidné telieska.

### **2.6. Protektívne mechanizmy zasahujúce na molekulárnej úrovni**

- 1) orálna nálož  $\text{Ca}^{2+}$  - vápnik kompetuje s aminoglykosidmi o väzbové miesto na membráne tubulárnej bunky
- 2) polyaminokyseliny, hlavne polyanionické, znižujú nefrotoxicitu aminoglykosidov tvorbou intracelulárnych komplexov s  $\text{Ca}^{2+}$  a  $\text{Mg}^{2+}$
- 3) modulácia poškodenia kyslíkovými radikálmi účinkom antioxidantov a scavengerov
- 4) manitol - zvyšuje exkréciu toxínov a znižuje ich močové koncentrácie
- 5) nálož fyziologického roztoku - zníži koncentráciu toxínu, potlačí systém renin-angiotensin-aldosteron
- 6) blokátory  $\text{Ca}^{2+}$  kanálov - prevencia vazokonstrikcie, prevencia poškodenia vápnikom
- 7) selén - znižuje toxicitu cisplatiny

## **Kapitola 3: Lithium**

Lithium je bežne používaný liek v psychiatrii u bipolárnej afektívnej poruchy a u manickej poruchy. O jeho nefrotoxicite sa vie už od roku 1940, kedy bola prvý krát popísaná jej akútna forma.

### **3.1. Akútna nefrotoxicita**

Klinické príznaky akútnej nefrotoxicity nastávajú už do 24 hodín po podaní nadmernej dávky Li. Dochádza k polyúrii, k zníženiu koncentračnej kapacity, k neschopnosti acidifikovať moč, ale exkrécia  $\text{HCO}_3^-$  je bez zmeny. Z toho vyplýva, že porucha funkcie je v distálnom tubule. Li inhibuje adenylátcyklázu a tým znižuje vazopresínom indukovanú produkciu cAMP, čo spôsobí vznik nefrogénneho diabetu insipidu. Tieto zmeny sa v mikroskopickom obraze prejavujú otokom bunky, vakuolizáciou a akumuláciou glykogénu.

### **3.2. Chronická nefrotoxicita**

Mesiace po vysadní Li môže zníženie koncentračnej schopnosti obličiek pretrvávajúť. Stupeň zhoršenia koncentračných schopností koreluje s trvaním liečby. Dlhotrvajúca liečba

pravdepodobne tiež zhoršuje glomerulárnu filtráciu. V mikroskopickom obraze nachádzame glomerulárnu sklerózu, intersticiálnu fibrózu, tubulárnu atrofiu a formáciu mikrocyt.

### **3.3. Klinický obraz**

V klinike dominuje polyúria a polydipsia, ktoré sú pacientom väčšinou dobre tolerované. Môže sa prejavovať aj známky urémie. K mimorenálnym prejavom patrí CNS toxicita a hypothyroidismus.

### **3.4. Prevencia**

Keďže lítium má nízku terapeutickú šírku, je nutné v priebehu terapie udržiavať hladiny Li na koncentráciách 0,8-1,2 mmol/l. Tiež musíme monitorovať sérové koncentrácie kreatinínu, glomerulárnu filtráciu a močovú exkréciu albumínu a  $\beta$ 2-mikroglobulínu.

### **3.5. Terapia**

Základom terapie je prevencia a okamžité zníženie dávok Li pri prejavoch akútnej intoxikácie. Je nutné si však uvedomiť závažnosť stavu psychiatrického pacienta a zvážiť prínos psychiatrickej liečby proti rizikám renálneho poškodenia.

## **Kapitola 4: Analgetiká**

Asociácia chronického užívania analgetík a chronickej intersticiálnej nefritídy s renálnou papilárnou nekrózou je známa už od roku 1953. Táto problematika je veľmi závažná najmä preto, že 2-41% populácie užíva analgetiká previdelne. Voľný predaj analgetík a reklama zvyšujú výskyt analgetickej nefropatie vo vyspelých krajinách. Okrem nefropatie a renálnej papilárnej nekrózy zvyšuje užívanie analgetík aj výskyt uroteliálnych nádorov. Za abúzus analgetík sa považuje kumulatívna dávka 1-2 kg aspirínu, fenacetínu alebo paracetamolu v analgetických mixoch (to odpovedá dávke 900mg/den v priebehu 5 rokov). Včasné rozpoznanie analgetickej nefropatie má zásadný význam, pretože zastavením príjmu analgetík sa renálne funkcie stabilizujú až upravajú.

### **4.1. Patologický obraz**

V makroskopickom obraze dominuje redukcia veľkosti obličiek, adhérenca renálnej kapsuly k obličkám, zjazvený granulovaný povrch, kortikálna atrofia a cysty, čierne nekrotické papily.

V mikroskopickom obraze vidíme koagulačné nekrózy v papile bez zápalovej reakcie, demarkačnú líniu medzi živým a nekrotickým tkanivom, papilárne kalcifikácie, v dreni rozšírenie bazálnych membrán a kapilárnu sklerózu. V kôre dominuje obraz chronickej intersticiálnej nefritídy s tubulárnou atrofiou, intersticiálnou fibrózou, monocelulárnymi infiltrátmi. Postihnuté sú aj glomeruly, ktoré sú sklerotické s reaktívnou hypertrofiou, kapiláry s kapilárnou sklerózou a rozšírením stien.

### **4.2. Patogenézia**

Aspirín sa metabolizuje na reaktívny produkt, ktorý zvyšuje produkciu kyslíkových radikálov, acetyluje proteíny, inhibuje syntézu prostaglandínov, znižuje produkciu glutathionu a ATP.

Paracetamol po metabolizácii znižuje produkciu glutathionu, sérových sulfátov, glykoproteínov a proteoglykanov a zvyšuje oxidačný stres.

Fenacetin sa metabolizuje jednak na paracetamol a jednak na p-fenatidin, reaktívny metabolit. Tieto zmeny vedú k zníženiu prostaglandínov a k medulárnej ischémii s renálnou papilárnou nekrózou a kalcifikáciou, k poškodeniu kyslíkovými radikálmi, cytotoxicite a angiopatii a k obštrukcii tubulov nekrotickými bunkami.

### **4.3. Klinický obraz**

Klinická manifestácia abúzu analgetík má 3 formy:

#### **4.3.1. Renálne prejavy**

- a) zníženie glomerulárnej filtrácie v dôsledku vazokonstrikcie vas afferens a vazodilatácie vas efferens
- b) zníženie koncentračnej kapacity, systémová acidóza, ztraty Na<sup>+</sup>, čo vedie ku krčom, nykturii, renálnej osteodystrofii a medulárnej kalcifikácii
- c) akútne renálne zlyhanie s akútnou nekrózou papily v dôsledku obštrukcie vývodných močových ciest nekrotickým tkanivom, dehydratácie a mimorenálnych krvných ztrát (napr. GIT)
- d) častejšie infekcie močového traktu v dôsledku obštrukcie, zvýšenej incidencii nádorov
- e) častejší výskyt močových kameňov v dôsledku prítomnosti precipitačných jadier, stázy moči, obštrukcie a nízkeho pH

#### **4.3.2. Mimorenálne prejavy**

- a) gastrointestinálne - žalúdočné vredy, pankreatitídy
- b) hematologické - anémie z renálnej insuficiencie a krvných ztrát
- c) CNS - bolesti hlavy bez organickej príčiny, migrény
- d) kardiovaskulárny systém - difúzna ateroskleróza, hypertenzia, stenózy a renalis
- e) gestácia - infertilita, hypertenzia v gravidite, zníženie intrauterinných prostaglandínov s následnými malformáciami

#### **4.3.3. Uroteliálne tumory**

U pacientov s abúzom analgetík je vyššie relatívne riziko uroteliálneho karcinomu (6-13), karcinomu močového mechúra (3) a karcinomu ureteru (2). V normálnej populácii sú tieto tumory predominantne mužské ochorenie, kdežto u ľudí s abúzom analgetík je pomer muži:ženy 1:4 a nastupujú o 10 rokov skôr ako v bežnej populácii.

### **4.4. Diagnóza**

Hlavný význam pri diagnóze má anamnéza. Pomocné vyšetrovacie metódy sa dajú použiť viaceré. Ultrazvuk na zistenie papilárných kalcifikácií, vylučovacia urografia na zistenie renálnej papilárnej nekrózy, biopsia a redukcia koncentračnej kapacity na diagnózu chronickej intersticiálnej nefritídy, cystoskopia, kde vidíme hnedé zafarbenie mukózy, histologické vyšetrenie moči s nálezom fragmentov papilárneho tkaniva u pacientov s renálnou kolikou alebo makroskopickou hematuriou.

### **4.5. Terapia**

Základom terapie je prevencia a včasné vysadenie analgetika. Je nutné zabezpečiť adekvátny tok moči volumoexpanziou a diuretikami, nutná je tiež antihypertenzná terapia, pri renálnej obštrukcii podávanie antibiotík proti G- mikróbov, odstránenie obštrukcie katetrizáciou alebo chirurgicky, dialýza u renálneho zlyhania.

## Kapitola 5: Nesteroidné antirevmatiká (NSAID)

NSAID sú voľne predajné lieky proti bolesti, teplote a zápalom. Účinkujú tak, že blokujú cyklooxygenázu 1 a 2, ktoré sa podieľajú na syntéze prostaglandínov, prostacyklínov a tromboxanov. Niektoré z týchto substancií pôsobia ako pyrogény, mediátory bolesti a zápalové mediátory. Dostupnosť a pomerne nízka cena NSAID vedú k častému zneužívaniu týchto preparátov a k častejšiemu výskytu nefropatie z ich nadužívania.

### 5.1 Mechanizmus

Nefrotoxicita NSAID spočíva v zníženej produkcii prostaglandínov. Tým dochádza k zníženiu prietoku krvi kortikálnymi nefrónmi, pretože preváži účinok vazokonstrikčných látok ako napr. angiotenzin II, noradrenalin, vazopresin, kvôli absencii vazodilatačných antagonistov - prostaglandínov.

Tab.3 Efekt prostaglandínov na obličky

<i>Lokalizácia</i>	<i>Prostaglandín</i>	<i>Akcia</i>	<i>Fyziologický efekt</i>
arterioly	PGI <sub>2</sub> , PGE <sub>2</sub>	vazodilatácia	udržovanie renálneho prietoku
glomeruly	PGI <sub>2</sub> , PGE <sub>2</sub> , TXA <sub>2</sub>	vazodilatácia, vazokonstrikcia	regulácia glomerulárnej filtrácie
distálny tubulus	PGI <sub>2</sub> , PGE <sub>2</sub> , PGF <sub>2</sub>	↓cAMP, ↓Na transport	interferencia s ADH natriúrou
juxtarglomerulárny aparát	PGI <sub>2</sub> , PGE <sub>2</sub>	stimulácia cAMP	↑ uvoľňovanie reninu

### 5.2. Typy NSAID indukovaného renálneho zlyhania

- 1) hemodynamický typ - renálne zlyhanie je následkom vazokonstrikcie, po vysadení NSAID sa často spontánne upraví, je prítomná oligúria a hyperkalémia. Rizikovými faktormi tohoto typu sú srdečné zlyhanie, cirhóza pečene, vyšší vek, volumodeplécia a prítomná renálna insuficiencia. Prevencia spočíva v perorálnom podávaní prostaglandínov a u cirhózy podávanie misoprostolu.
- 2) intersticiálny typ - vyvinie sa intersticiálna nefritída. V mikroskopickom obraze dominuje intersticiálny edém, fibróza, lymfocytárne a eozinofilové infiltráty. Príčina nie je úplne objasnená ale predpokladá sa, že inhibícia cyklooxygenázy vedie k stimulácii lipooxygenázy a kyselina arachidonová sa prednostne premieňa na leukotrieny. Leukotrieny sú mediátory zápalu, zvyšujú permeabilitu ciev a pôsobia chemotakticky na leukocyty.

**Tab.4 Rozdiel v typoch NSAID indukovaného renálneho zlyhania**

<i>Typ</i>	<i>Hemodynamický</i>	<i>Intersticiálny</i>
Závažnosť renálneho zlyhania	mierna	závažná
Preexistujúca renálna choroba predisponuje	ano	nie
Čas do rozvoja renálneho zlyhania	dni	mesiace
NSAID ktoré to spôsobujú	všetky	fenoprofen, deriváty kys.propionovej
Klinika	↓ močový výdaj, ↑ kreatinínu a volumnu	edémy alebo oliguria
Symptómy	plíživo	kŕče, edémy
Zotavenie	rýchle	pomalé
Frekvencia	časté	zriedkavé
Proteinúria	nízka	nefrotický syndróm

## **Kapitola 6: Aminoglykosidy**

Aminoglykosidy sú kationické látky, ktoré poškodzujú proximálne tubuly a akumulujú sa v nich. Majú malú terapeutickú šírku a ich toxicita stúpa v rade amikacin-tobramycin-gentamicin.

### **6.1.Priebeh**

Pre aminoglykosidy je typické akútne zlyhanie obličiek.

- a) prvým prejavom aminoglykosidovej nefrotoxicity je vzostup exkrécie nízkomolekulárnych bielkovín, lyzozomálnych enzýmov a enzýmov riasinkového epitelu. Nastáva už behom prvých 24 hodín po zahájení terapie a rozsah zmien je funkciou dávky a trvania terapie.
- b) vážnejšie poškodenie spôsobí proximálnu tubulárnu nekrózu, dochádza k exkrécii epitelových buniek a bielych krviniek močou .
- c) renálne zlyhanie je u aminoglykosidov nonoligurické, zníženie transportu iónov a vody v proximálnom tubule spôsobí, že v distálnom tubule sa tieto nestíhajú resorbovať a dochádza k polyúrii.
- d) môže nastať glykosúria, aminoacidúria, hypokalémia a hypomagnezémia.
- e) pokles glomerulárnej filtrácie je neskorý príznak

### **6.2.Morfologické zmeny**

V mikroskopickom obraze dominujú nasledujúce zmeny:

- 1) najčastejšou zmenou je zvýšenie veľkosti a počtu sekundárnych lyzozómov s myeloidnými telieskami.
- 2) vakuolizácia tubulárnych buniek, ztrata mikrokľvkov s dilatáciou endoplazmatického retikula
- 3) mitochondriálny otok
- 4) distálne tubuly a glomeruly vykazujú iba mierne zmeny
- 5) známky regenerácie nepoškodených štruktúr

### **6.3. Patogenézia**

Aminoglykosidy sú z tela vylučované výhradne obličkami a kumulujú sa v proximálnych tubulárnych bunkách, kde stupeň akumulácie predikuje ich nefrotoxický potenciál. Sú to polykationické látky, ktoré majú tendenciu interagovať a poškodzovať intracelulárne membrány a organely. Pri membránovom transpore kompetujú s inými organickými kationmi (spermin, spermidin, cadaverin, aminokyseliny). Elektrostaticky interagujú s fosfolipidmi na apikálnej membráne a membránový transport sa uskutočňuje hlavne endocytózou. Interakcia s membránovými fosfolipidmi potom znižuje membránovú fluiditu, ovplyvňuje permeabilitu a zahajuje membránovú agregáciu. Akumuláciou aminoglykosidov v lyzozómoch vznikajú myeloidné telieska, no tieto zmeny sú pri prerušení liečby reverzibilné. Aminoglykosidovú nefrotoxicitu doprevádza vzostup kyslíkových radikálov a lipoperoxidácia.

### **6.4. Ovplyvnenie nefrotoxicity**

Znížiť toxicitu aminoglykosidov je možné viacerými spôsobmi:

- 1) dávkovaním - rovnaké množstvo podané v jednej dennej dávke má nižšiu toxicitu ako 2-3 dávky/deň. Najtoxickéjšie je podávanie aminoglykosidov v kontinuálnej i.v. Infúzii.
- 2) nefrotoxicitu aminoglykosidov zvyšuje nedostatok tekutín, hypokalémia, obezita, endotoxémia a podávanie furosemidu. Preto pri terapii aminoglykosidmi musíme tieto stavy sledovať a adekvátne riešiť.
- 3) simultánnym podávaním iných polykationických látok
- 4) zvýšením plazmatických koncentrácií  $Ca^{2+}$  dochádza ku kompetícii vápnika a aminoglykosidov o väzbové miesta na membráne a na intracelulárnej úrovni.
- 5) znížením parathormonu

### **6.5. Terapia**

Najdôležitejším krokom v terapii je dôsledná prevencia, správne dávkovanie, voľba najmenej toxického lieku, volumoexpanzia, prevencia hypokalémie, hypomagnezémie, snaha nepodávať v priebehu terapie iné nefrotoxické lieky a zastaviť podávanie lieku pri prvých príznakoch nefrotoxicity. Hemodialýza v dôsledku aminoglykosidového renálneho zlyhania je liečbou záchrannou a pri dodržiavaní preventívnych postupov by k nej už dnes nemalo dochádzať.

## **Kapitola 7: Antineoplastické látky**

Pacienti liečení pre tumor sú v zvýšenej miere ohrození akútnym aj chronickým zlyhaním obličiek. Prispieva k tomu jednak ich základná diagnóza, jednak časté podávanie nefrotoxických liekov z rady antibiotík, analgetík alebo antineoplastických látok, jednak častejšie vyšetrowanie radiokontrastnými látkami.

### **7.1. Akútne renálne zlyhanie**

#### a) prerenálne

- vyvoláva hypovolémia zo ztrát tekutín pri zvracaní, hnačkách po liekoch, zo ztrát tekutín do extracelulárneho priestoru (edémy, peritonitidy, výpotky), zo srdčej tamponády pri malígnom výpotku, z kardiomyopatie po doxorubicine...

#### b) renálne

- spôsobujú glomerulopatie vyvolané tumorovým antigenom
- tubulárne poruchy z nefrotoxínov a ischemie

- poruchy metabolitov a sepsie (myoglobín u rabdomyolýzy, hemoglobín u nesprávnej transfúzie, imunoglobulíny u myelomu, hypokalémie, hypofosfatémie..)
  - intersticiálne abnormality vyvolaná analgetikami, antibiotikami, pyelonefritídami u imunosuprimovaných
  - cievne abnormality u DIC, vaskulárnych oklúzií invadujúcim tumorom
- c) postrenálne
- nádorová obštrukcia vývodných močových ciest

## 7.2. Chronické renálne zlyhanie

- a) glomerulárne - membranózna glomerulopatia vyvolaná tumorovými antigenmi alebo ukladaním imunoglobulínov v glomerulárnej bazálnej membráne
- b) intersticiálne - u myelomu ukladaním hyalinných hmôt v tubuloch s následnou tubulárnou atrofiou a intersticiálnou fibrózou, u radiačnej nefropatie, ktorá vyvoláva glomerulárnu sklerózu a tubulárnu atrofiu s fibrinoidnou nekrózou
- c) renovaskulárna porucha - trombóza v renalis nádorovými hmotami
- d) obštrukčné

**Tab.5 Nefrotoxické antineoplastické látky**

<i>Alkylujúce</i>	<i>Antimetabolity</i>	<i>Antitumorové antibiotika</i>	<i>Biologické látky</i>
Cisplatina, Karboplatina	Metotrexát	Mitomycin	Interferony
Cyklofosfamid	Cytosinarabinosid	Doxorubicin	IL2
Streptoicín	5-fluorouracil		
Carmustin, Lomustin	5-aracytidin		

## 7.3. Cisplatina

Toto chemoterapeutikum sa používa v terapii solidných tumorov. Okrem nefrotoxicity má aj ďalšie nežiadúce účinky ako napr. myelosupresiu, nauzeu, zvracanie, ototoxicitu, periférnu neuropatiu.

### 7.3.1. Patogenézia

Hlavnou exkrekčnou cestou cisplatiny sú obličky, primárnym cieľom sú tubuly, viac distálne a zberné kanáliky. Dochádza ku koagulačnej nekróze s intersticiálnym edémom, dilatáciou tubulov, stratou mikrokľvkov a degeneráciou mitochondrií.

### 7.3.2. Klinika

V laboratórnom obraze sa zvyšuje urea a kreatinín, tubulárna proteínúria, pri ťažkom poškodení i cylindrúria a ztraty iónov do moči.

### 7.3.3. Prevencia

- a) i veľké dávky cisplatiny pacient toleruje, keď s každou dávkou dostane i 250 ml fyziologického roztoku s KCl v 12 hodinovej kontinuálnej infúzii pred aj po pulze cisplatiny. Zvýši sa tým natriuréza a diuréza, čo zníži kontaktný čas a koncentráciu cisplatiny v tubuloch.
- b) probenecid, tolazolin - inhibujú vychytávanie cisplatiny v tubuloch
- c) kontinuálne podávanie je výhodnejšie než bolus, lebo sa tým vyhneme vysokým plazmatickým



koncentráciám.

d) thiosulfát - s cisplatinou tvorí komplex, ktorý je netoxický ale ani nemá protinádorovú aktivitu.

e) carboplatina má menšiu toxicitu ako cisplatina

## **7.4. Cyklofosfamid**

Toto chemoterapeutikum sa používa u hematologických malignít a solidných tumorov. Okrem nefrotoxicity spôsobuje aj myelosupresiu, GIT toxocitu, alopeciu a hemoragickú cystitídu.

### **7.4.1. Mechanizmus**

Cyklofosfamid má toxický efekt na bunky distálneho tubulu a zberných kanálikov a facilituje reabsorbciu vody. Jeho nefrotoxicita sa prejaví len pri vysokých dávkach, závažnejšie než nefrotoxicita sú však edémy s hyponatrémiou.

### **7.4.2. Prevencia**

Zabezpečiť pri podávaní cyklofosfamidu dostatočnú diurézu, vyhnúť sa pri tom diuretikám, ktoré môžu prehĺbiť hyponatrémiu.

## **7.5. Metotrexát**

Metotrexát sa používa v terapii choriokarcinomu, leukémie, nádorov prsníka, močového mechúra a nádorov hlavy a krku. Okrem nefrotoxicity spôsobuje aj myelosupresiu, mukosítidu, hnačky, dermatitidy a hepatitidy.

### **7.5.1. Mechanizmus**

Metotrexát účinkuje inhibíciou premeny dihydrofolátu na tetrahydrofolát, čím blokuje syntézu DNA. Nefrotoxický je len vo vysokých dávkach 50-250 mg/kg. Precipituje v tubuloch a spôsobí obstrukčnú uropatiu. Pri fyziologickom pH je rozpustný, avšak pri poklese pH v distálnom tubule sa jeho rozpustnosť znižuje, preto pacienti dehydratovaní s kyselou močou sú náchylnejší k metotrexátovej nefrotoxicite.

### **7.5.2. Prevencia**

Dostatočná hydratácia a alkalizácia moči

### **7.5.3. Klinika**

Metotrexátová nefrotoxicita klinicky pripomína nonoligurické zlyhanie po aminoglykosidoch.

## **7.6. 5-Fluorouracil**

Blokuje syntézu DNA inhibíciou thymidilátsynthetázy. Sám nefrotoxický nie je, ale v kombinácii s mitomycínom ano.

## **7.7. Mitomycin C**

Toto liečivo sa používa v terapii solidných tumorov, často sa kombinuje sa fluorouracilom alebo s doxorubicinom. Okrem nefrotoxicity spôsobuje aj myelosupresiu, nauzeu, zvracanie, dermatitidy a pľúcnu fibrózu.

### **7.7.1. Mechanizmus**

Spôsobuje glomerulárnu sklerózu, nekrózy a intersticiálne jazvy. V bunkách

proximálnych tubulov sa ukladajú depozita IgG. Taktiež môže vyvolať trombotický mikroangiopatický proces podobný aký je u hemolyticko-uremického syndromu.

## **7.8.IL2**

Tento liek sa používa v terapii melanomu, menej renálneho a kolorektálneho karcinomu, kde napomáha regresii metastáz. Pôsobí imunostimulačne a zvyšuje funkciu NK buniek pri likvidácii nádorových buniek. IL2 je ale výrazne nefrotoxický.

### **7.8.1.Mechanizmus**

Spôsobuje prerénálne zlyhanie, čo dokazuje hypotenzia, oligúria, azotémia s vysokou exkrečnou frakciou sodíku pri podávaní IL2. Prídavným mechanizmom je urátová nefropatia, ktorá vzniká z katabolizmu NK buniek aj nádorových buniek, teda vlastne z nadprodukcie kyseliny močovej.

### **7.8.2.Prevenicia**

Podávanie IL2 v kontinuálnej infúzii má nižšiu nefrotoxicitu ako bolusové podávanie.

## **7.9.Nefrotoxicita z produktov tumorovej lýzy**

Liečba akýmkoľvek antineoplastickým preparátom vyvoláva masívnu cytolýzu, čím zvyšuje endogénnu produkciu urátov, xantínu, fosforu a kaliam. Nadprodukcia týchto látok môže viesť k obštrukčnej uropatii.

- 1) urátová nefropatia - hyperurikémia vedie k tubulárnej sekrécii urátov. Zvýšená koncentrácia urátov v tubuloch spolu s acidifikáciou moči vedie k precipitácii urátov a k tubulárnej obštrukcii. Prevenciou pred týmto poškodením je dostatočná hydratácia a alkalizácia moči pri protinádorovej terapii.
- 2) xantínová nefropatia - je vzácna a dochádza k nej zriedka pri tumorovej lýze so súčasným podávaním alopurinolu.
- 3) hyperfosfatemická nefropatia - znížená exkrečná schopnosť obličiek vedie k hyperfosfatémii, čím sa znižuje koncentrácia vápniku v krvi a Ca-P komplexy sa ukladajú v rôznych orgánoch. Precipitácia v obličkách vedie k akútnemu renálnemu zlyhaniu. Tento proces je zhoršovaný alkalizáciou moči, preto prevencia spočíva v acidifikácii moči, v dialýze a v znižovaní fosfatémie perorálnym podávaním viazačov fosfátov v zažívacom trakte (kalcium karbonát či kalcium acetát, najnovšie i nekalciové viazače, jako sevelamer a uhličitan lanthanu)

## **Kapitola 8: Radiokontrastné látky**

Radiokontrastné látky sa v dnešnej diagnostike používajú veľmi často, pritom renálna insuficiencia získaná v nemocnici je u 12% pacientov spôsobená radiokontrastnou nefrotoxicitou. U zdravých pacientov je radiokontrastná nefrotoxicita vzácna, ale u rizikových pacientov predstavuje vážne nebezpečenstvo renálneho zlyhania.

### **8.1.Incidencia**

Určiť incidenicu akútneho renálneho zlyhania po podávaní radiokontrastnej látky je zložité, lebo závisí od toho, ako definujeme akútne renálne zlyhanie. Keď je definované ako

vzostup kreatinínu v krvi o 20% alebo o 3mg/l behom 5 dní od podania radiokonstrastu, incidencia akútneho renálneho zlyhania je 17%.

Podľa štúdie Weisborda a kol., ktorý akútne zlyhanie definovali ako vzostup sérového kreatinínu o 50% do 72 hodín po podaní radiokonstrastu, 8% pacientov vyvinulo akútne renálne zlyhanie po radiokonstrastnej látke.

## 8.2. Rizikové faktory

Tab.6 Rizikové faktory akútneho renálneho zlyhania po radiokonstrastných látkach

<i>Renálne</i>	<i>Mimorenálne</i>	<i>Liekové</i>	<i>Neovplyvniteľné</i>
renálna insuficiencia	diabetes mellitus	opakovaná expozícia radiokonstrastu	vek
proteinúria	mnohotný myelom	spôsob podávania	
renálna transplantácia	anémia	množstvo radiokonstrastu	
	abnormálna funkcia pečene	iné súčasne podávané nefrotoxíny	
	volumodeplécia, dehydratácia		
	hypertenzia		
	kardiovaskulárne poruchy		
	hyperurikémia		

## 8.3. Klinika

Pri radiokonstrastnej nefrotoxicite dochádza k akútne renálnemu zlyhaniu, ktoré môže byť oligurické alebo nonoligurické.

Riziko vzniku oligurického zlyhania je tým vyššie, čím je vyššia koncentrácia kreatinínu v krvi pred podaním radiokonstrastu. U tohoto typu trvá úprava renálnych funkcií dlhšie a je vyššie riziko ireverzibilného renálneho zlyhania.

Nonoligurické zlyhanie je miernejšie a vyskytuje sa častejšie u pacientov majúcich pred podaním radiokonstrastu nižšie koncentrácie kreatinínu v krvi.

Po podaní radiokonstrastu dochádza k vzostupu koncentrácie kreatinínu v priebehu 2-3 dní, ale behom 7-21 dní klesne k norme. Permanentné poškodenie nastáva len u pacientov, kde vyšetreniu predchádzala ťažká renálna insuficiencia.

## 8.4. Patológia

Radiokonstrastné látky spôsobia vznik osmotickej nefrózy s vakuolizáciou buniek proximálneho tubulu.

## 8.5. Patogenézia

1) Radiokonstrastné látky sú exkretované glomerulárnou filtráciou a vyvolávajú prolongovanú

vazokonstrikcii, ktorá je pravdepodobne závislá na vápniku, lebo kalciové blokátory ju znižujú. Po intraarteriálnom podávaní radiokonstrastu je riziko akútneho renálneho zlyhania 4x vyššie ako po intravenóznom podaní.

- 2) U normálne perfundovaných obličiek pripadá väčšina prietoku na kôru, v dreni je veľmi nízky. V kôre je prietok prísne regulovaný pomocou prostaglandínov, adenosinu, NO. Radiokontrastnými látkami vyvolaná vazokonstrikcia zníži, podľa rôznych autorov, pO<sub>2</sub> v kôre zo 40 na 25 mmHg, ale v dreni z 26 na 9 mmHg. Tento rozdiel je pravdepodobne vyvolaný nerovnomernou distribúciou vazoaktívnych látok. Je príčinou extrémnej hypoxie dreňovej oblasti. Hypoxický stres v dreni je spôsobený jednak zníženou perfúziou, jednak zvýšením požiadaviek na reabsorbciu solutov, ktoré sa do systému tubulov dostávajú vo väčšom množstve, vďaka hyperosmolarite radiokonstrastu a zvýšenému objemu plazmy po podaní radiokonstrastu.
- 3) Po radiokontrastných látkach nastáva masívna proteinúria (rovnaký efekt majú ionizované i neionizované radiokontrastné látky).
- 4) Urikosurické schopnosti radiokontrastných látok spôsobujú tubulárnu obštrukciu v dôsledku urátovej kryštalizácie.
- 5) Radiokontrastné látky stimulujú uvoľnenie histamínu a cievnú reaktivitu, preto alergické až anafylaktické reakcie sú príčinou náhlych úmrtí po podaní radiokonstrastu.
- 6) Radiokontrastné látky majú pravdepodobne aj priamu toxicitu na tubulárne bunky.

### **8.6.Prevenčia**

Pri normálnych renálnych funkciách je riziko renálneho zlyhania po podaní radiokontrastnej látky len 1%, ale u renálnej insuficiencie je nutné zvážiť prínos radiokontrastného vyšetrenie proti vysokému riziku akútneho renálneho zlyhania.

Nefrotoxicita radiokontrastnej látky závisí od dávky, preto je nutné podávať pacientom najnižšie možné dávky.

Dôležitý aspekt nefrotoxicity je hypertonicita radiokontrastnej látky, preto by sme mali dávať prednosť nonionickým alebo dimerickým novým kontrastným látkam. Zástupcom vysokoosmolárných radiokontrastných látok je Iothatamate a tieto látky majú 6x vyššiu osmolaritu ako plazma. Izoosmolárne látky napr. Iotrolan sú diméry ale majú vysokú viskozitu. Medzi nízkoosmolárne monoméry patrí Iopromide.

Pri podávaní radiokonstrastu by sa pacientom nemali súčasne podávať látky ovplyvňujúce vazodilatačné mediátory ako sú napr. NSAID.

Ďalším preventívnym opatrením je dostatočná hydratácia pacienta. I.v. hydratácia má lepší protektívny efekt ako p.o. hydratácia. Keď je človek dobre hydratovaný, inhibuje sa vylučovanie vasopresínu a dochádza aj k zriadeniu radiokonstrastu v tubuloch. To zvýši medulárnu perfúziu a zníži tubulárnu toxicitu. Aj keď optimálna dávka a načasovanie hydratácie je nejednotné, vo viacerých štúdiách bola použitá dávka 1ml fyziologického roztoku/kg/hod 12 hodín pred a 12 hodín po podaní radiokontrastnej látky.

Podľa štúdie Samolona a kol. z roku 1994 u diuretík manitolu a furosemidu nebol protektívny efekt potvrdený, furosemid dokonca zhoršil renálne funkcie. Štúdie z roku 1993 a 1995, porovnávajúce vysokoosmolárne radiokontrastné látky s nízkoosmolárnymi a nonionické monoméry s ionickými, priniesli zaujímavé výsledky. U pacientov s normálnymi renálnymi funkciami nebol medzi jednotlivými látkami žiaden rozdiel v incidencii renálnej insuficiencie po radiokonstraste. Avšak u pacientov s preexistujúcou renálnou insuficienciou sa ukázali ako menej škodlivé nízkoosmolárne látky a nonionické monoméry. Incidencia renálnej insuficiencie po radiokonstraste bola u ionických monomérov 27% a u nonionických 11,8%.

Fenoldopam, dopamínový antagonist, ktorý vyvoláva postglomerulárnu vazodilatáciu, taktiež nemal významné protektívne účinky. Podobne bol na tom aj theophylin, ktorý blokuje vazokonstrikčný efekt adenosinu, arginin, ktorý je prekursorom NO. Rozporuplné ale prevažne pozitívne protektívne účinky vykazoval v štúdiách N-acetylcystein, ktorý funguje ako scavenger

kyslíkových radikálov a stimuluje syntézu NO.

No a na záver porovnanie účinnosti hemodialýzy a hemodiafiltrácie. Odstránenie radiokontrastnej látky hemodialýzou trvá niekoľko dní, peritoneálnou dialýzou až 3 týždne. Často pri tom dochádza k uvoľneniu zápalových mediátorov a vazoaktívnych látok s následnou hypotenziou a znížením renálnych funkcií. Hemodiafiltrácia má tú výhodu, že odstraňovanie je kontinuálne a bilancia tekutín je vyrovnaná, t.j. že tekutiny sa nehromadia ani ich nie je nedostatok.

**Tab.7. Preventívne opatrenia pri používaní radiokontrastu**

<i>Používať</i>	<i>Nepoužívať</i>
volumoexpanzia	diuretika manitol a furosemid
nízko alebo izoosmolárne radiokontrastné látky	vysokoosmolárne radiokontrastné látky
nízke dávky radiokontrastu	renálne vazodilatátory
hydratácia fyziologickým roztokom	hydratácia polovičným fyziologickým roztokom
iné zobrazovacie metódy než radiokontrastné	gadolinium miesto iodových preparátov
hemofiltrácia po podaní radiokontrastu	hemodialýza
	N-acetylcystein
	blokátory endotelínu, adenosinu

### **8.7.Záver**

Preventívne opatrenia by mali byť väčšine lekárov známe. Napriek tomu, podľa štúdie Weisborda a kol., 8% pacientov z jeho štúdie, ktorý mali radiokontrastné renálne zlyhanie, dostalo v deň vyšetrenia NSAID alebo COX-2 inhibitor. 33% všetkých vyšetovaných pacientov dostalo aspoň 1ml FR/kg/h, 51% dostalo menej a 16% nedostalo žiaden fyziologický roztok. Tieto základné preventívne opatrenia sú jednoduché, lacné a efektívne, preto by compliance lekárov mala byť 100%-tná.

## **Kapitola 9: Nefrotoxicita niektorých nových liečiv**

### **9.1.Cox-2 inhibitory**

Negatívny účinok neselektívnych inhibitorov cyklooxygenázy na obličky je známy, spôsobujú totiž vazokonstrikciu. Cox-2 inhibitory by tento účinok nemali mať, keďže blokujú inducibilnú formu enzýmu. Niektoré z posledných štúdií však dokazujú opak a síce pokles glomerulárnej filtrácie, zvýšenie tlaku a vzostup krvného tlaku po cox-2 inhibitoroch. Blokáciou cyklooxygenázovej dráhy sa totiž zvyšuje aktivita lipooxygenázovej dráhy, rastie produkcia vazokonstrikčných leukotriénov a dochádza k vazokonstrikcii. Tiež dochádza k zvýšeniu sekrécie renínu a následnej hypertenzii. Z porovnávacích štúdií F.K.L Chana a kol., ktorí porovnávali nežiaduce účinky celecoxibu vs. diclofenaku+omeprazolu, vyplýva, že po 6 mesiacoch užívania oboch skupín liekov bol vplyv oboch na gastrointestinálne krvácania rovnaký, a renálne zlyhanie bolo u 5,6% pacientov užívajúcich celecoxib vs. 6,3% pacientov užívajúcich diclofenak + omeprazol. Z týchto záverov je jasné, že cox-2 inhibitory nesmú byť označované ako „renal-protective.“

## **9.2. Bisfosfonáty**

Tieto lieky sa používajú v terapii hyperkalcémie a v prevencii fraktúr u pacientov s kostnými metastázami a na zlepšenie osteoporózy. Rastie však incidencia kazuisť na nefrotoxicitu pamidronátu a zoledronátu.

### **9.2.1.Pamidronát**

Presný mechanizmus jeho nefrotoxicity nie je ešte objasnený, ale predpokladá sa, že zhoršuje bunkovú energetiku a má negatívny vplyv na cytoskelet. Prevenciou je podávanie malých dávok <90mg/mesiac v pomalých infúziách.

### **9.2.2.Zoledronát**

Tento liek spôsobuje tubulárnu atrofiu a intersticiálnu nefritídu. Mal by sa preto podávať v pomalých infúziách za dostatočnej hydratácie a jeho podávanie by nemalo prekročiť 5 mesiacov.

# PRAKTICKÁ ČASŤ

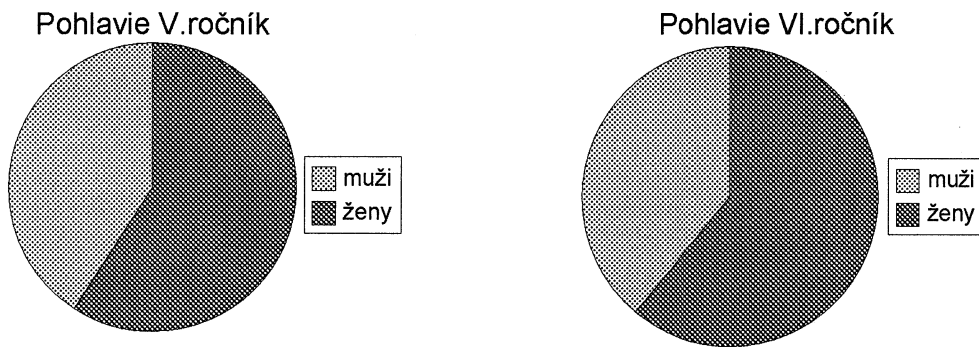
## 1. Cieľ práce

Cieľom praktickej časti je poukázať formou dotazníkového šetrenia na informovanosť odbornej verejnosti (lekárov a študentov medicíny) o problematike nefrotoxicity liečiv a o možnostiach predchádzania liekovému poškodeniu obličiek.

## 2. Popis súboru

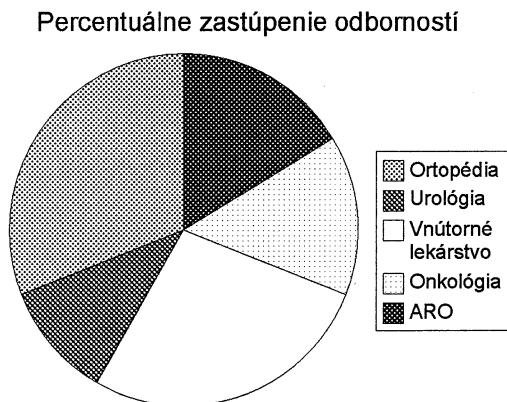
Šetrenia sa zúčastnilo 68 študentov 3.LF UK, z toho 37 študentov 5. ročníku a 31 študentov 6. ročníku. Percentuálne zastúpenie mužov a žien ukazujú nasledujúce koláčové grafy.

**Graf č.1 Zastúpenie jednotlivých pohlaví v súbore študentov lekárskej fakulty**



Šetrenia sa zúčastnilo 55 lekárov, z toho 9 lekárov ARO, 17 ortopédov, 15 internistov, 8 onkológov a 6 urológov. Percentuálne zastúpenie jednotlivých špecializácií ukazuje nasledujúci koláčový graf.

**Graf č.2 Zastúpenie jednotlivých špecializácií v súbore lekárov**



### **3. Metodika**

Pri zbere informácií som použila 2 typy dotazníkov, jeden typ pre študentov lekárskej fakulty a druhý pre lekárov. Výsledky som spracovávala a hodnotila v aplikácii Open Office Calc. Stavbu dotazníkov ukazuje nasledujúci text.

#### **3.1. Dotazník študenti**

Vážení študenti/ Vážené studentky,  
prosím vás o spolupráci s vyplnením dotazníku týkajúciho sa lekovú nefrotoxicity, ktorý je súčasťou méj diplomovej práce „Prevence lekového poškodení ledvin“. Za spolupráci predem děkuji.

1. Muž/žena
2. Studijní ročník:
3. Která z následujících léčiv považujete za nefrotoxické ?
  - a) penicilinová antibiotika
  - b) aminoglykosidy
  - c) ACE inhibitory
  - d) nesteroidní analgetika a antiflogistika
  - e) cox-2 inhibitory
  - f) aspirin+acetaminofen
  - g) lithium
  - h) cyklosporin
  - i) cyklofosfamid
  - j) cisplatina
  - k) metotrexát
  - l) mitomycin C
  - m) IL2
  - n) radiokontrastní látky
  - o) bisfosfonáty
4. Jaká preventivní opatření na snížení nefrotoxicity Vámi označených léčiv znáte ?
5. Kde byste hledali informace o nefrotoxických účincích léčiv, kdybyste to potřebovali?
6. Na jakém předmětu jste se dozvěděli nejvíc informací o nefrotoxicitě léčiv?



### 3.2. Dotazník lékařů

Vážený pane doktore/Vážená paní doktoro,  
prosím Vás o spolupráci s vyplněním dotazníku týkajícího se lékové nefrotoxicity, který je součástí mé diplomové práce „Prevence lékového poškození ledvin“. Za spolupráci předem děkuji.

1. Vaše specializace :
2. Která z následujících léčiv považujete za nefrotoxická ?
  - a) penicilinová antibiotika
  - b) aminoglykosidy
  - c) ACE inhibitory
  - d) nesteroidní analgetika a antiflogistika
  - e) cox-2 inhibitory
  - f) aspirin+acetaminofen
  - g) lithium
  - h) cyklosporin
  - i) cyklofosfamid
  - j) cisplatina
  - k) metotrexát
  - l) mitomycin C
  - m) IL2
  - n) radiokontrastní látky
  - o) bisfosfonáty
3. Jaká preventivní opatření používáte ve své praxi na snížení nefrotoxicity Vámi označených léčiv ?
4. Které faktory podle Vás predisponují k lékovému poškození ledvin ?
  - a) předchozí renální insuficience
  - b) diabetes mellitus
  - c) mnohotný myelom
  - d) poškození jater
  - e) dehydratace
  - f) hypertenze
  - g) kardiovaskulární poruchy
  - h) věk
5. Zhruba kolik pacientů s polékovým poškozením ledvin jste potkali ve své praxi během posledního měsíce ?
6. Kde byste hledali informace o nefrotoxických účincích léčiv ?

#### 4. Výsledky a hodnotenie študentov

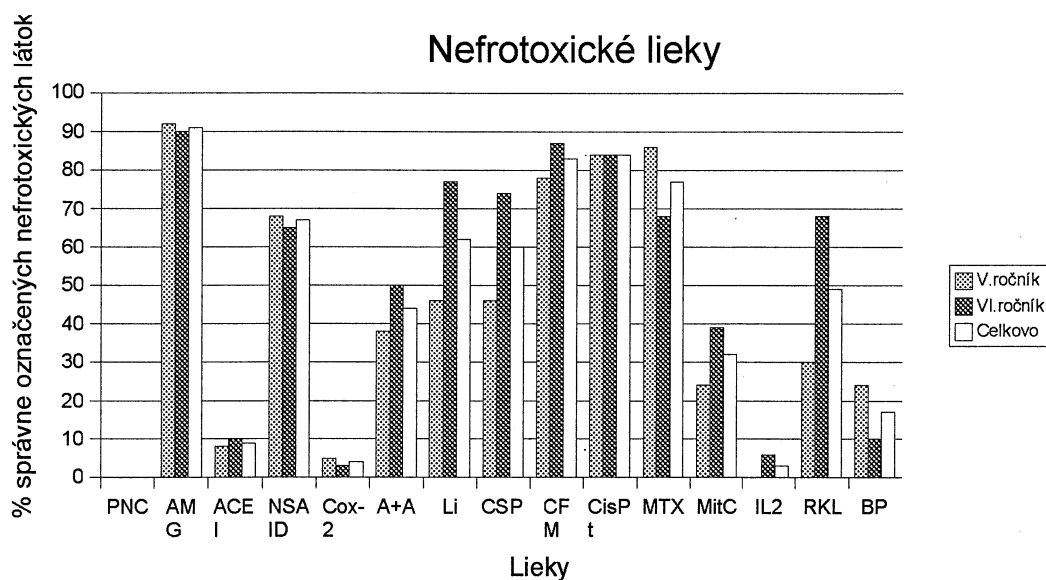
Informovanosť študentov o nefrotoxickosti aminoglykosidov, nesteroidných antirevmatik a analgetík, kombinácii aspirínu+acetaminofenu, lithia a cytostatík (cisplatina, cyklosporín, cyklofosfamid, metotrexát) je pomerne dobrá. Rozdiely medzi ročníkmi sú najvýraznejšie u lithia, cyklosporínu a radiokontrastných látok, kde informovanosť študentov 6. ročníka je takmer dvojnásobná.

Nedostatok informácií o cox-2-inhibitoroch, bisfosfonátoch a IL2 u študentov vysvetľuje pomerne krátka doba ich užívania a málo prác poukazujúcich na ich nefrotoxickosť.

Žiadny študent nevedel, že alergia na penicilínové antibiotiká môže vyvolať akútnu nefrotoxickosť. Prítomné typické alergické prejavy ako exantém a zvýšenie IgE v krvi sa až u 50% pacientov vôbec nemusia vyskytnúť a tak poškodenie obličiek môže zostať neodhalené.

Ani nie 10% študentov uvažovalo o nefrotoxickosti ACE inhibitorov, ktorá sa môže prejavovať u pacientov s nedostatočným krvným objemom a výraznou hypotenziou.

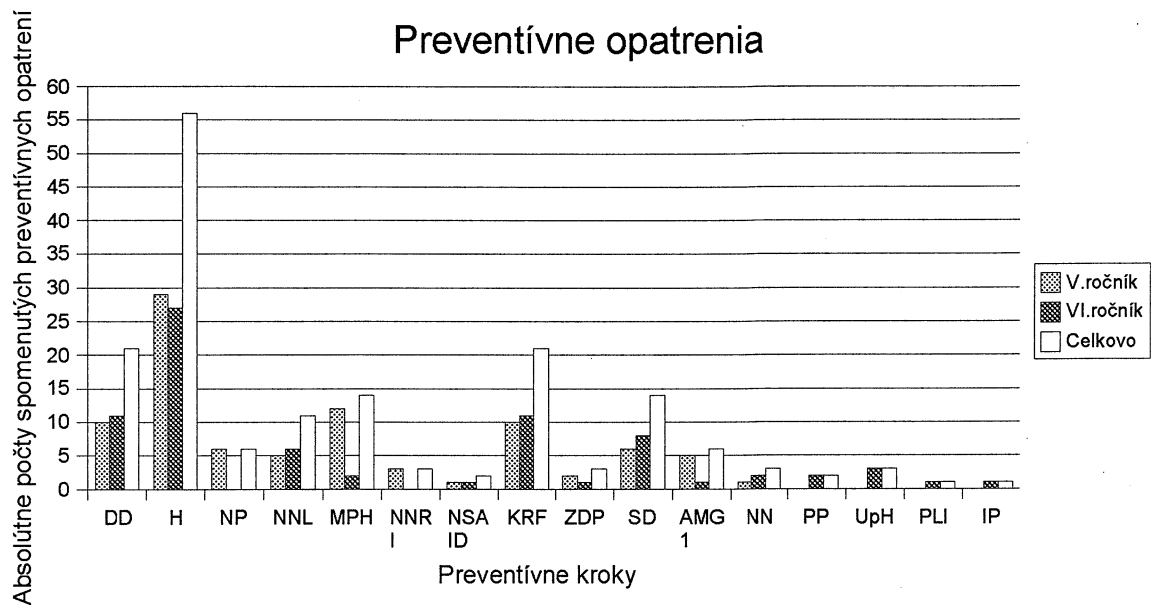
**Graf 3. Percento správne označených nefrotoxických liečiv v skupine študentov**



Vysvetlivky: PNC=penicilínové antibiotiká, AMG=aminoglykosidy, ACEI= ACE inhibitory, NSAID= nesteroidné antirevmatiká a analgetiká, Cox-2= cox-2 inhibitory, A+A= acetaminofen+aspirín, Li=lithium, CSP= cyklosporín, CFM= cyklofosfamid, CisPt= cisplatina, MTX= metotrexát, MitC= mitomycín, IL2= interleukín2, RKL= radiokontrastné látky, BP=bisfosfonáty

Najčastejším preventívnym opatrením (a zároveň aj najúčinnnejším), ktoré študenti označili je dostatočná hydratácia pacienta. Pomerne často sa tiež objavovalo dodržiavanie dávok, znižovanie dávok, kontrola renálnych funkcií a monitorovanie plazmatických hladín liečiva. Naopak jednoduché a pomerne základné preventívne opatrenia študenti nespomínali, ako napr. podávanie nefroprotektív, nutnosť nepodávať kombinácie nefrotoxických preparátov, nepodávať nefrotoxické lieky u pacientov s renálnou insuficienciou a informovať pacientov o nežiadúcich účinkoch NSAID.

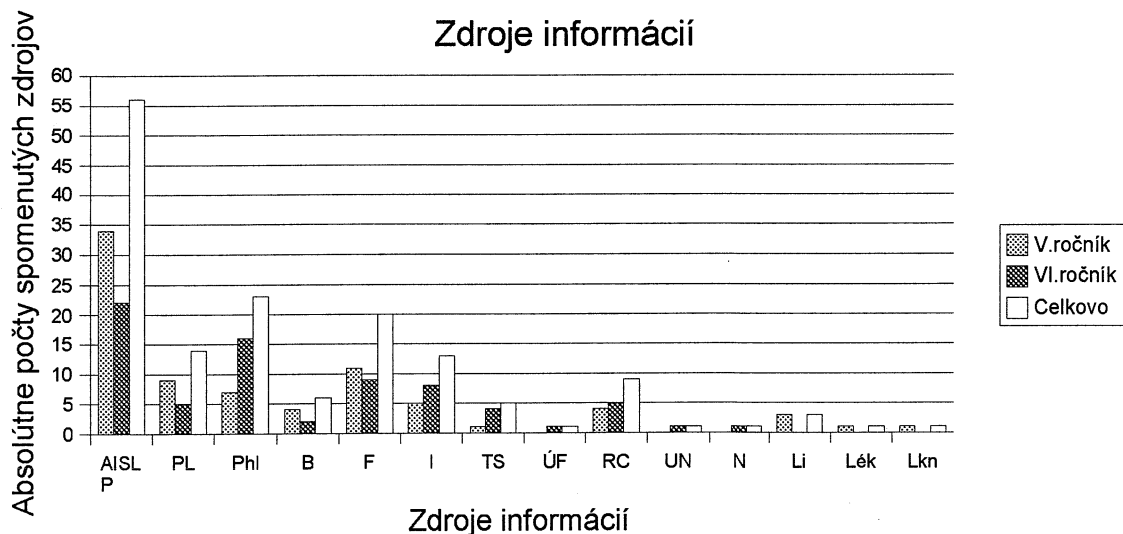
**Graf 4. Počty spomenutých preventívnych opatrení u študentov**



Vysvetlivky: DD=dodržanie dávkovania, H=hydratácia, NP=používanie nefroprotektív, NNL= náhrada netoxickými liekmi, MPH= monitorovanie plazmatických hladín, NNRI= nepodávať nefrotoxický liek u renálnej insuficiencie, NSAID= nenadužívať NSAID, KRF= kontrola renálnych funkcií, ZDP= skrátenie doby podávania, SD= zníženie dávky, AMG1= aminoglykosidy 1/deň, NN= nekombinovať nefrotoxické lieky, PP= pulzné podávanie, UpH= úprava pH moče, PLI= pamätať na liekové interakcie, IP= informovať pacientov o NSAID

Zdrojom informácií o nefrotoxícite liekov u študentov je najčastejšie AISLP, PharmIndex, učebnice farmakológie.

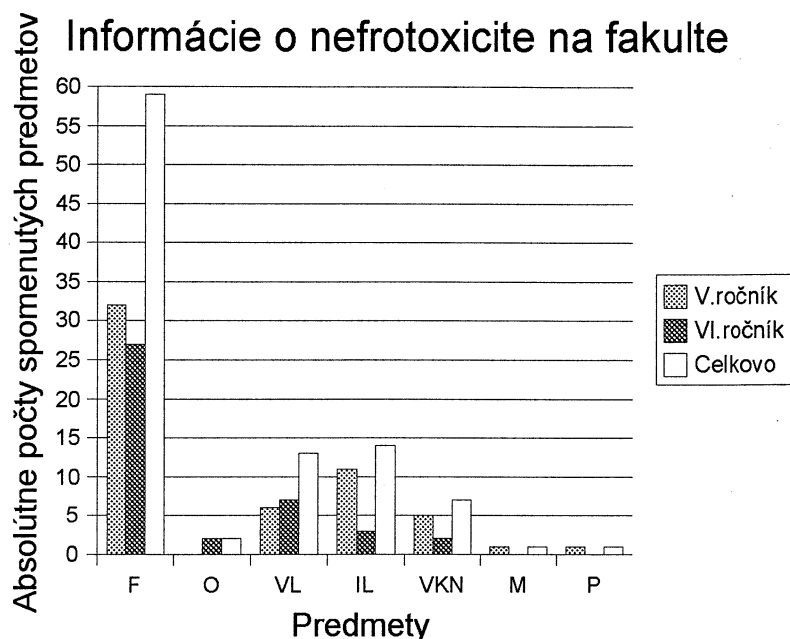
**Graf 5. Zdroje informácií o nefrotoxícite liečiv u medikov**



Vysvetlivky: AISLP=AISLP, PL=príbalový leták, Phi=PharmIndex, B=breviár, F=učebnica farmakológie, I=internet, TS=toxikologické služby, RC=Remedia Compendium, UN=učebnica nefrológie, N=nefrológ, L=literatúra, Lék=Lékopis, Lkn=lekáreň

Najviac informácií o nefrotoxícite liečiv sa študenti dozvedeli na farmakológii. Zdrojom týchto informácií bolo v menšej miere aj vnútorné lekárstvo, infekčné lekárstvo a voliteľný nefrologický kurz.

**Graf 6. Na akých predmetoch sa študenti dozvedeli najviac o nefrotoxícite liečiv**



Vysvetlivky: F=farmakológia, O=onkológia, VL=vnútorné lekárstvo, IL=infekčné lekárstvo, VKN=voliteľný nefrologický kurz, M=mikrobiológia, P=patológia

## 5. Výsledky a hodnotenie lekárov

Celkovo je pomerne dobrá informovanosť lekárov o nefrotoxícite aminoglykosidov, nesteroidných antirevmatík a analgetík, kombinácie aspirin+acetaminofen, skupiny cytostatík a imunosupresív a radiokontrastných látok.

Rozdiely medzi jednotlivými skupinami sú kvôli malému počtu lekárov ťažko hodnotiteľné, preto sa o nich zmienim len orientačne.

Výrazne najlepšia je znalosť nefrotoxicity nesteroidných antirevmatík a analgetík, analgetickej kombinácie aspirin+acetaminofen a radiokontrastných látok u internistov.

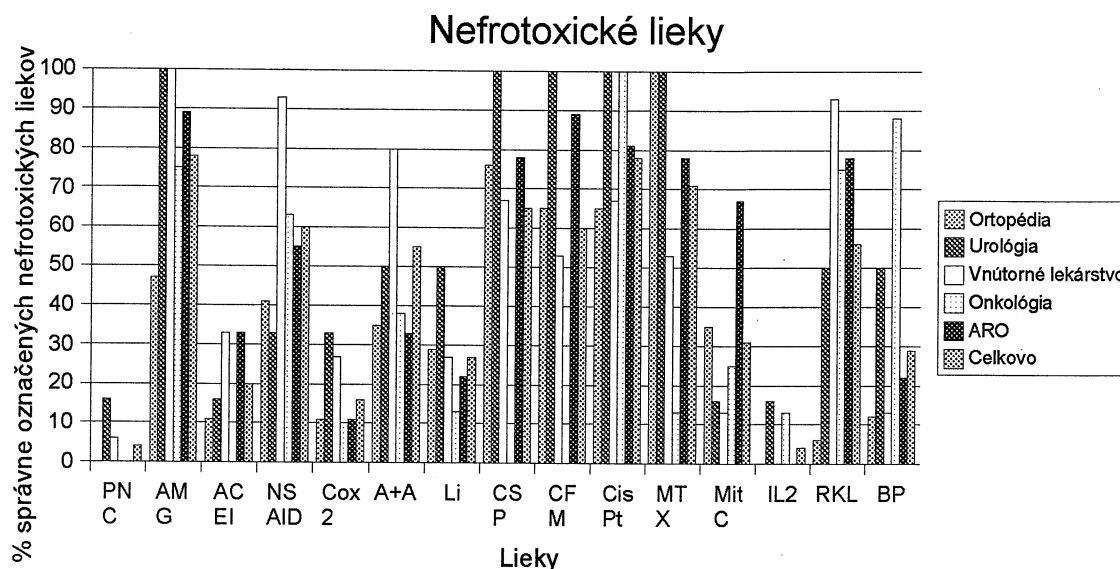
Znalosť nefrotoxicity cytostatík a imunosupresív je prekvapivo najlepšia u urológov, u onkológov je naopak výrazne najhoršia. Onkológovia zase vykazujú najlepšiu informovanosť o nefrotoxícite bisfosfonátov.

Nedostatok informácií o cox-2-inhibitoroch a IL2 u všetkých lekárov vysvetľuje pomerne krátka doba ich užívania a málo prác poukazujúcich na ich nefrotoxicitu.

Veľmi malý počet lekárov vie, že alergia na penicilínové antibiotiká môže vyvolať akútnu nefrotoxicitu. Pritom typické alergické prejavy ako exantém a zvýšenie IgE v krvi sa až u 50% pacientov vôbec nemusia vyskytnúť a tak poškodenie obličiek môže zostať neodhalené.

Ani nie 20% lekárov uvažovalo o nefrotoxícite ACE inhibitorov, ktorá sa môže prejaviť u pacientov s nedostatočným krvným objemom a výraznou hypotenziou.

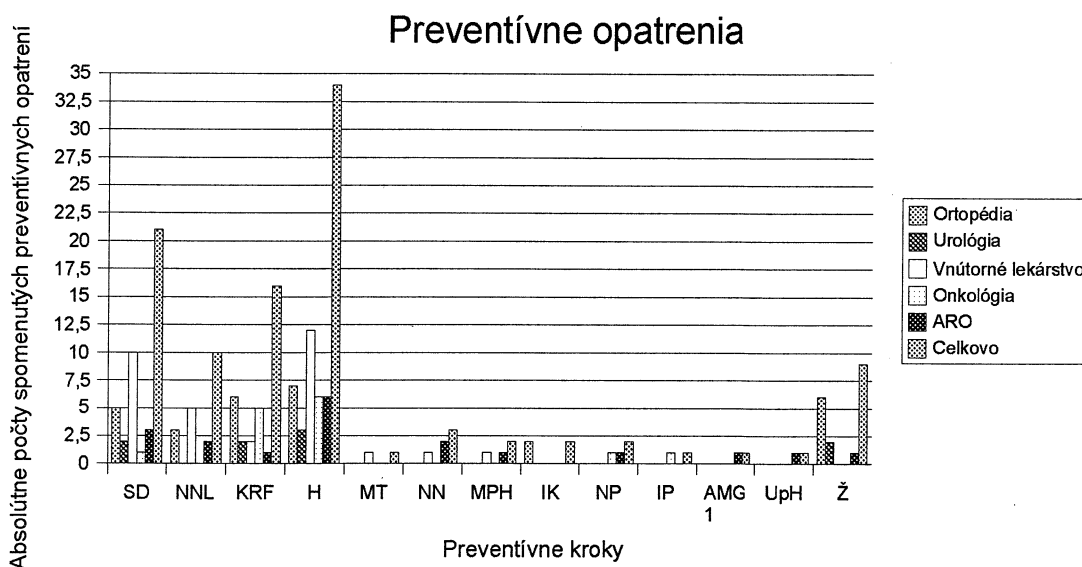
**Graf 7. Percento správne označených nefrotoxických liečiv v skupine lekárov**



Vysvetlivky: PNC=penicilínové antibiotiká, AMG=aminoglykosidy, ACEI= ACE inhibitory, NSAID= nesteroidné antirevmatiká a analgetiká, Cox-2= cox-2 inhibitory, A+A= acetaminofen+aspirín, Li=lithium, CSP= cyklosporín, CFM= cyklofosfamid, CisPt= cisplatina, MTX= metotrexát, MitC= mitomycinC, IL2= interleukín2, RKL= radiokontrastné látky, BP=bisfosfonáty

Najpoužívanejším preventívnym opatrením proti nefrotoxicite je dostatočná hydratácia, zníženie dávok nefrotoxických liečiv a kontrola renálnych funkcií. Naopak monitorovanie plazmatických hladín liečiva, náhrada netoxickými preparátmi a nutnosť nepoužívať kombinácie nefrotoxických liečiv nie sú medzi lekármi dostatočne používané. Často sa dokonca objavilo, že niektorí lekári nepoužívajú žiadne preventívne opatrenia.

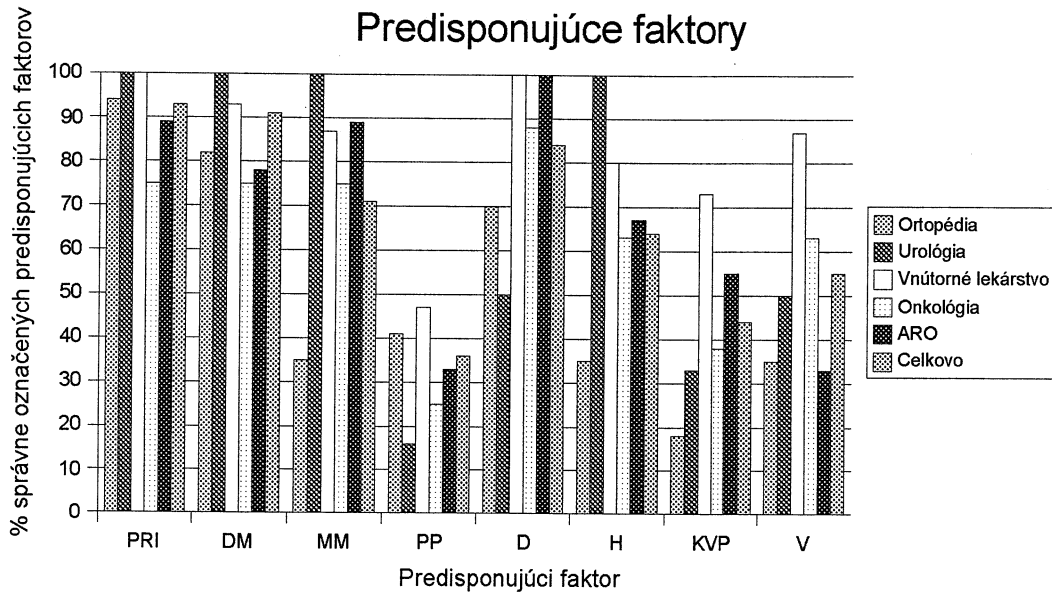
**Graf 8. Počty spomenutých preventívnych opatrení u lekárov**



Vysvetlivky: H=hydratácia, NP=používanie nefroprotektív, NNL= náhrada netoxickými liekmi, MPH= monitorovanie plazmatických hladín, KRF= kontrola renálnych funkcií, SD= zníženie dávky, AMG 1= aminoglykosidy 1/deň, NN= nekombinovať nefrotoxické lieky, UpH= úprava pH moče, MT=monitorovanie tlaku, IK=interné konsilium, IP=informovanie pacienta, Ž=žiadne

Lekári sú dobre informovaní o faktoroch predisponujúcich k nefrotoxicite. Mnoho lekárov ale nevie, že závažné poškodenie pečene a kardiovaskulárne ochorenia taktiež predisponujú k nefrotoxicite.

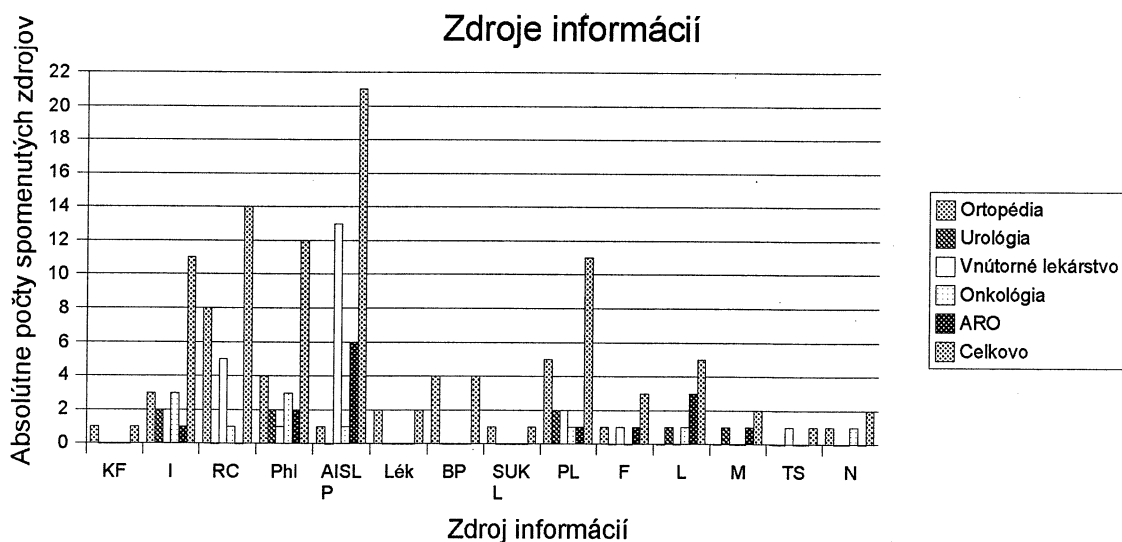
**Graf 9. Percento správne označených faktorov, ktoré predisponujú k nefrotoxicite liečiv**



Vysvetlivky: PRI=predchádzajúca renálna insuficiencia, DM=diabetes mellitus, MM=mnohotný myelom, PP=poškodenie pečene, D=dehydratácia, H=hypertenzia, KVP=kardiovaskulárne poškodenie, V=vek

Najpoužívanejším zdrojom informácií o nefrotoxicite liečiv je u lekárov AISLP, Remedia Compendium, PharmIndex, príbalový leták a internet. Ako vidieť z grafu, používanie AISLPu sa výrazne líši medzi jednotlivými oddeleniami, najčastejšie ho používajú internisti a lekári ARO, naopak onkológovia, urológovia a ortopédi skoro vôbec.

**Graf 10. Zdroje informácií o nefrotoxicite liečiv u lekárov**



Vysvetlivky: KF=klinický farmakológ, I=internet, RC=Remedia Compendium, Phi=PharmaIndex, AISLP=AISLP, Lék=lékopis, BP=breviár, SUKL=SÚKL, PL=príbalový leták, F=učebnica farmakológie, L=literatúra, M=medline, TS=toxikologické služby, N=nikde

## **Použitá literatura:**

Harrison's principles of internal medicine [15<sup>th</sup> ed]. Eugene Braunwald et al, editoři. New York : McGraw-Hill, Medical Publishing Division, 2001, s. 594-600.

Cecil textbook of medicine [21<sup>st</sup> ed]. Lee Goldman, J. Claude Bennett, editoři. Philadelphia : W.B. Saunders, 2000, s.1554-1555

Diseases of the kidney [ 5<sup>th</sup> ed.], Volume II, R.W. Schrier, C.W. Gottschalk, Little Brown and Company, Boston,Toronto,London, 1993, s.1100-1299

W.L. Henrich; Nephrotoxicity of several newer agents; Kidney International; Vol.67 2005, s.107-109

S.D. Weisbord, F.J.Bruns, M.I. Saul et al.; Provider use of preventive strategies for radiocontrast nephropathy in high-risk patients; Nephron Clinical Practice; 2004, s.56-62

P.B. Persson, A. Patzak; Renal haemodynamic alterations in contrast medium-induced nephropathy and the benefit of hydration; Nephrology Dialysis Transplantation; Supplement 1 2005, s. 2-5

S.N. Heyman, Ch.Rosenberger, S. Rosen; Regional alterations in renal haemodynamics and oxygenation: a role in contrast medium-induced nephropathy; Nephrology Dialysis Transplantation; Supplement 1 2005, s.6-11

M.A. Bettmann; Contrast medium-induced nephropathy: critical review of the existing clinical evidence; Nephrology Dialysis Transplantation; Supplement 1 2005, s.12-17

H.S. Thomsen; How to avoid CIN: guidelines from the European Society of Urogenital Radiology; Nephrology Dialysis Transplantation; Supplement 1 2005, s.18-22

E.Özdemir, A.Dokucu, A.K.Uzunlar et al.; Experimental study on effects of deferoxamine mesilate in ameliorating cisplatin-induced nephrotoxicity; International Urology and Nephrology; 2002, s.127-131

D.J. Stewart, C.S.Dulberg, N.Z. Mikhael et al.; Assotiation of cisplatin nephrotoxicity with patient characteristics and cisplatin administration methods; Cancer Chemotherapy and Pharmacology; 1997, s.293-308

J.T. Santoso, J.A. Lucci, R.L. Coleman et al.; Saline, mannitol and furosemid hydration in acute cisplatin nephrotoxicity: a randomized trial; Cancer Chemotherapy and Pharmacology; 2003, s.13-18

T.Wagner, B.Kreft, G.Bohlmann et al.; Effects of fosfomycin, mesna, and sodium thiosulfate on the toxicity and antitumor activity of cisplatin; Journal of Cancer research and Clinical Oncology; 1998, s.497-501