

NEFROTOKSIČNI LIJEKOVI

BRANISLAVA POPOVIĆ, IVANA ŠUTIĆ i NINA BAŠIĆ MARKOVIĆ

Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Katedra za obiteljsku medicinu, Rijeka, Hrvatska

Bubrežno tkivo je osjetljivo na djelovanje potencijalno nefrotoksičnih lijekova kao i drugih tvari koje su dostupne bez recepta i mogu se nabaviti u prodavaonicama „zdrave hrane“ te štetnim tvarima iz okoliša. Negativan učinak ovih tvari uzrokuje razvoj prepoznatljivih kliničkih sindroma, koji uključuju akutno i kronično bubrežno oštećenje, tubulopatije ili proteinuriju. Čimbenici rizika o kojima ovisi razvoj bubrežne bolesti inducirane lijekom dijelimo na: one vezane uz osobine bolesnika, uz osobine lijeka, te uz bubrežnu funkciju. Lijekovi koji najčešće ispoljavaju nefrotoksično djelovanje su: analgetici, antimikrobni lijekovi, kemoterapeutici, kontrastna sredstva, imunosupresivi, biljni preparati, te tvari koje sadrže teške metale. Liječnik obiteljske medicine mora pažljivo promatrati svog bolesnika, njegujući individualizirani pristup u izboru lijeka i određivanju doze. Bubrežna se funkcija može brzo oporaviti ako je oštećenje na vrijeme prepoznato. Novija istraživanja donose spoznaje o identifikaciji novih biomarkera koji će pridonijeti ranom prepoznavanju oštećenja bubrega uzrokovanog lijekovima.

Ključne riječi: akutno oštećenje bubrega, kronično oštećenje bubrega, nefrotoksičnost

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Branislava Popović, dr. med.
Katedra za obiteljsku medicinu
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
Braće Branchetta 20
51 000 Rijeka, Hrvatska
E pošta: branislava.popovic@ri.t-com.hr
GSM: +385 98 425 775

UVOD

U suvremenoj medicini koristimo različite lijekove za brojne dijagnostičke i terapijske postupke. Neka od ovih sredstava, osobito ona s uskom terapijskom širinom, potencijalno mogu oštetiti funkciju bubrega, uzrokovati akutno ili kronično bubrežno oštećenje, tubulopatije, proteinuriju. Iako je oštećenje bubrega uzrokovano lijekom često reverzibilno, takvo stanje utječe na morbiditet i mortalitet, a može zahtijevati više intervencija, uključujući bolničko liječenje. Bubrežno tkivo osjetljivo je na potencijalno nefrotoksične tvari koje su dostupne bez recepta i mogu se nabaviti u prodavaonicama „zdrave hrane“, kao i na tvari iz okoliša koje mogu sadržavati nefrotoksične sastojke (1). Bubrežne bolesti imaju veliko javno zdravstveno značenje diljem svijeta zbog porasta broja oboljelih. Stoga je za liječnike obiteljske medicine važno rano prepoznati čimbenike koji utječu na razvoj bubrežne bolesti uzrokovane lijekovima; posebice za lijekove koji se često primjenjuju u praksi obiteljskog liječnika npr. analgetici (nesteroidni antireumatici NSAR, inhibitori ciklooksigenaze, COX inhibitori, antimikrobni

lijekovi, pojedini antihipertenzivi (inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima ACE-I, blokatori angiotenzin II receptora, ARB), alopurinol.

Ukratko se osvrćemo na često korištene lijekove koje liječnici opće/obiteljske medicine u svakodnevnom radu propisuju, a koji imaju nefrotoksični potencijal.

RASPRAVA

Čimbenici rizika koji pogoduju razvoju bubrežne bolesti inducirane lijekom dijelimo na one vezane uz osobine bolesnika, uz osobine lijeka, te uz bubrežnu funkciju.

Čimbenici rizika za nefrotoksičnost povezane s osobinama bolesnika

Rizici vezani uz osobine bolesnika uključuju: životnu dob, ženski spol, nižu procijenjenu glomerularnu filtraciju (engl. *estimated glomerular filtration* - eGFR

<60 mL/min per 1,73 m³), potrebu istodobnog uzimanja većeg broja nefrotoksičnih lijekova, te postojeću kardiovaskularnu ili bubrežnu bolest. Glomerularna filtracija se smanjuje za 10 mL/min, svakih 10 godina nakon 40 godine života, što je važno imati na umu kod propisivanja lijekova zbog određivanja pravilne doze lijeka. U osoba starije životne dobi (>60 godina) povećan je rizik za razvoj nefrotoksičnog učinka zbog smanjene količine vode u tijelu, posljedično niže glomerularne filtracije, te smanjenog vezanja lijeka za proteine nosače (2).

Nefrotoksični lijekovi uzrokuju oko 20 % slučajeva akutnog bubrežnog zatajenja u starijih; u hospitaliziranih starijih osoba taj udio iznosi do 66 %. U bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, dijabetesom, sistemskim lupusom eritematodesom, insuficijencijom jetre ili bubrega, te sepsom prisutna je hipoperfuzija bubrega koja može pogodovati razvoju nefrotoksičnosti. Metabolički poremećaji kao hipokalijemija, hipomagnezijemija, hipokalcijemija također mogu pojačati nefrotoksični učinak, primjerice aminoglikozida. Promjena kiselosti urina može uzrokovati taloženje kristala pojedinih lijekova, npr. u kiselom urinu (pH <5,5) talože se kristali metotreksata, triamterena i sulfadiazina. Sniženi intravaskularni volumen u bolesnika koji imaju gastroenteritis, kronični proljev, slabiji oralni unos tekućine kao i preraspodjela tekućine u treći prostor kod bolesnika s ascitesom, pankreatitisom, izljevom, mogu pogodovati oštećenju bubrega nefrotoksičnim lijekom (3).

Genetski poremećaji sustava citokroma P450 u jetri i bubregu, te mutacije proteinskih nosača imaju važnu ulogu u razvoju toksičnosti. Primjerice u bolesnika s mutacijom nosača proteina (engl. *multidrug-resistant protein* - 2 MRP2), liječenih tenofovirom, zbog promjene na nosaču postoji nemogućnost izlučivanja tenofovira iz stanica pri čemu se javlja Fanconijev sindrom (4). Ovaj poremećaj karakterizira glukozurija, fosfaturija, generalizirana aminoacidurija, dolazi do gubitka kalija i bikarbonata. Stečeni Fanconijev sindrom mogu uzrokovati i drugi nefrotoksični lijekovi, npr. kemoterapeutici (ifosfamid, streptozocin), drugi antiretrovirusni lijekovi (npr. didanozin, cidofovir) i tetraciklini s isteklim rokom trajanja. Fanconijev sindrom se može javiti kod amiloidoze, multiplog mijeloma, presađivanja bubrega, otrovanja teškim metalima ili nedostatka vitamina D (5).

Čimbenici rizika za nefrotoksičnost povezani s bubrežnom funkcijom

Čimbenici rizika vezani za funkciju bubrega čine: povećan dotok krvi u bubreg (25 % od udarnog volumena srca), povećana resorpcija toksina u proksimalnim tubulima, povećano nakupljanje toksina u

bubrežnoj meduli i intersticiju, te slabije izlučivanje na razini distalnih tubula. Biotransformacijom toksina oslobađaju se aktivni metaboliti kisika koji dodatno mogu oštetiti bubrežne stanice. Nefrotoksini mogu poremetiti funkciju bubrega na bilo kojoj razini, pre-renalno, intrarenalno ili postrenalno (6).

Čimbenici rizika vezani za nefrotoksičnost lijeka

Čimbenici rizika ovisni o potencijalno nefrotoksičnom lijeku čine dugotrajno uzimanje lijeka, direktan nefrotoksični učinak, kombinacije dvaju ili više lijekova (npr. NSAR i radiološkog kontrasta, aminoglikozida i cisplatina, aminoglikozida i cefalotina). Za sprječavanje negativnih učinaka nefrotoksičnih lijekova potrebno je prilagoditi dozu lijeka ovisno o razini bubrežne funkcije. Pojačano nakupljanje metabolita u stanicama proksimalnih tubula, te kompetitivno vezivanje za transportne proteine (reducira se izlučivanje pojedinog lijeka čime se povećava njegova intracelularna koncentracija) povećavaju mogućnost razvoja bubrežnog oštećenja (7).

Potencijalno nefrotoksično djelovanje imaju analgetici, antimikrobni lijekovi, kemoterapeutici, kontrastna sredstva, imunosupresivi, biljni preparati, tvari koje sadrže teške metale (8). Najčešće korišteni preparati navedeni su u tablici 1 (prilagođeno prema ref. 2).

Tablica 1.
Potencijalno nefrotoksični lijekovi i preparati

Analgetici	Antimikrobni lijekovi	Kemoterapeutik	Radiološki kontrast
NSAR COX 2 inhibitori kombinacije analgetika	aminoglikozidi antivirusni lijekovi amfotericin B sulfadiazin ciprofloxacina kolistin	cisplatin metotreksat interleukin 2 gemcitabin mitomycin	hiperosmolarni izoosmolarni hipoosmolarni
Ostali lijekovi	Primjese	Teški metali	Imunosupresivi
ACE-I ARB manitol pamidronat topiramid orlistat mesalamin IPP	melamin kadmij dihromat	uran bakar bizmut olovo živa	inhibitori kalcineurina
Pojašnjenje kratice: ACE-I- inhibitori angiotenzinokvertaze; ARB-blokatori angiotenzinskih receptora; COX 2- inhibitori ciklooksigenaze 2; NSAR-nesteroidni antireumatici; IPP-inhibitori protonске pumpe			

Analgetici

Nekoliko studija analize parova (engl. *case control*) izvješćuju o povezanosti kroničnog zatajenja bubrega i aspirina, antipiretika i nesteroidnih antireumatika (NSAR) u kombinaciji s kofeinom, kodeinom i/ili barbituratima. Perneger i sur. objavili su studiju o 716

pacijenata sa zatajenjem bubrega uzrokovanog analgeticima; zaključili su da je povećana upotreba paracetamola u preporučenim dnevnim dozama bila povezana s oko 9 % slučajeva potpunog zatajenja bubrežne funkcije (9).

Upotreba nesteroidnih antireumatika je široko rasprostranjena. Podatci ukazuju da je ova skupina lijekova odgovorna za 1-5 % oštećenja bubrega. NSAR inhibiraju enzim ciklooksigenazu kojom se smanjuje sinteza prostaglandina. Prostaglandini imaju značajnu ulogu u održavanju normalne fiziologije bubrega, reguliraju bubrežnu vazodilataciju, inhibiraju resorpciju natrija, djeluju na proizvodnju renina. Stoga uporaba NSAR može uzrokovati zadržavanje tekućine, sekundarnu hipertenziju, hiperkalijemiju, akutno zatajenje bubrega, smanjenje glomerularne filtracije, pojavu nefritičkog i nefrotskog sindroma. U bolesnika s nefrotskim sindromom promjene u glomerulima ne razlikuju se od onih koje nalazimo u membranskom glomerulonefritisu, žarišnoj sklerozi ili drugim glomerulopatijama. Nefrotoksični učinak je veći u bolesnika koji istodobno koriste diuretike, ACE-I, ARB (10). Dvije izoforme enzima ciklooksigenaze (COX), COX-1 i COX-2 prisutne su u bubrezima u konstitutivnom i inducibilnom obliku. Selektivni COX-2 inhibitori (rofekoksib, celekoksib) imaju učinak na bubrežnu funkciju sličnu onoj neselektivnih NSAR-a, stoga je pri njihovoj uporabi neophodno koristiti iste mjere opreza (11). Neselektivni COX-1 inhibitori imaju bolju gastrointestinalnu toleranciju, te prijeti opasnost da bolesnici uzimaju veće doze lijeka od propisane u dužem razdoblju, čime se povećava rizik nefrotoksičnosti. Učinak NSAR na bubrežnu funkciju ovisi o dozi lijeka, stoga bolesnike moramo upozoriti na korištenje ovih lijekova u skladu s preporukama (10). Negativan utjecaj protuupalnih lijekova na bubrežnu funkciju povećava rizik od razvoja ozbiljnih srčanih i/ili cerebrovaskularnih poremećaja, osobito ako se istodobno koriste dva NSAR. Bolesnika je potrebno upozoriti na odgovarajuću povećanu hidrataciju, koju treba početi provoditi i prije početka liječenja osobito antihipertenzivima i NSAR, jer oni mogu utjecati na promjenu hemodinamskih uvjeta. Znaci smanjenja intravaskularnog volumena uključuju ortostatsku hipotenziju, vrijednost arterijskog tlaka <90/60 mm Hg, te gubitak tjelesne mase >5 % (12).

Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima i blokatori angiotenzin II receptora

Ovu skupinu lijekova koristimo u liječenju hipertenzije, kongestivnog zatajenja srca, dijabetičke nefropatije. Angiotenzin II povećava intraglomerularni tlak djelujući na aferentne i eferentne arteriole, čime održava stabilnu glomerularnu filtraciju. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora zbog antagonistič-

kog djelovanja mogu poremetiti ovu autoregulaciju u određenim slučajevima koji uključuju bilateralnu stenozu bubrežne arterije, smanjen intravaskularni volumen, te istodobnu primjenu s NSAR ili citostaticima (6). Prije propisivanja lijekova iz ove skupine potrebno je izmjeriti pokazatelje bubrežne funkcije (ureja, kreatinin, eGFR) i elektrolita, te ponoviti postupak za 1-2 tjedna nakon uvođenja terapije. Ako akutno sniženje eGFR iznosi 25 %, potrebno je smanjiti dozu lijeka i pratiti bubrežne pokazatelje sljedeća dva mjeseca, a u slučaju da se eGFR stabilizira, liječenje ovim lijekovima može se nastaviti. Posebnu pozornost treba obratiti na kombinaciju s preparatima kalija, osobito u starijih osoba ili onih s oštećenjem bubrežne funkcije (13).

Antimikrobni lijekovi

Nefrotoksičnost (uzrokuju također i ototoksičnost) pojavljuje se u oko 10-25 % slučajeva tijekom terapije aminoglikozidima (AG) i jedna je od najvažnijih nuspojava i terapijskih ograničenja ovih antibiotika (14). Aminoglikozidni antibiotici se koriste za liječenje infekcija uzrokovanih G-bakterijama. Bubrežne komplikacije su obično povezane s dozom, subterapijske doze mogu uzrokovati kronični tubulointersticijski nefritis. Akutna bubrežna insuficijencija može se javiti nakon 5-7 dana terapije. Zbog svoje kationske strukture, AG nisu vezani uz proteine, slobodno se filtriraju u glomerulu, pri čemu dolazi do nakupljanja lijeka u tubulima. Tubularno oštećenje dovodi do poremećene reapsorpcije, što rezultira pretjeranim dotokom vode i elektrolita u distalni dio nefrona. Kliničke manifestacije toksičnosti AG su: neoligurijska ili poliurijska renalna sekretorna disfunkcija, proteinurija, aminoacidurija, glukozurija, te promjene u koncentraciji elektrolita (hiperkalciurija, hiperkalcemija, hipomagnezijemija). Najveću toksičnost iz ove skupine imaju gentamicin, potom tobramicin, amikacin, te streptomycin kao najmanje toksičan (15).

Kombinacija sulfometoksazola i trimetoprima u oko 11,2 % slučajeva rezultira oštećenjem bubrežne funkcije. Trimetoprim inhibira sekreciju kreatinina u proksimalnim tubulima čime se povećava njegova koncentracija u serumu, također uzrokuje hiperkalijemiju jer inhibira izlučivanje kalija u distalnim tubulima (6).

Ciprofloksacin je najčešće propisivan fluorokinolon, koji precipitira u alkalnom urinu (pH >6). Taloženje se može izbjeći ako bolesnik uzima dovoljno tekućine (vode) i ako je lijek pravilno doziran (16).

Antitumorski lijekovi

Antitumorski lijekovi zbog nefrotoksičnosti mogu značajno oštetiti funkciju bubrega. Novija monoklonalna antitijela (bevacizumab, gefitinib, gemcitabin, imatinib, rituksimab, trastuzumab), kao i tradicionalna sredstva poput cisplatina, metotreksata, ifosfamide i taksana imaju nefrotoksični potencijal koji se drastično povećava u prisustvu početne ili postojeće bolesti bubrega. Praćenje funkcije bubrega je veoma važno u pacijenata oboljelih od raka od samog početka liječenja. Cisplatin spada među najučinkovitije kemoterapeutike, ali je zbog nefrotoksičnosti klinička uporaba ovog antitumorskog lijeka značajno ograničena. Direktnim toksičnim učinkom na stanice renalnih tubula, glomerula, na krvne žile cisplatin uzrokuje promjene u bubrežnom krvotoku i glomerularnoj filtraciji. Indirektno, može uzrokovati upalu bubrežnog intersticija, što pridonosi razvoju akutnog oštećenja, kronične intersticijske fibroze, a time i do ireverzibilnog oštećenja bubrega (17).

Radiološki kontrasti

Jodni kontrast neophodan je alat za izvođenje različitih dijagnostičko-terapijskih postupaka. Kontrastom inducirana nefropatija javlja se u 0,6-2,3 % slučajeva, te u 50 % slučajeva rizičnih bolesnika, obično u prvih 24-48 h od apliciranja kontrasta. Promjena je reverzibilna, u roku 7-10 dana dolazi do smanjenja koncentracije kreatina u serumu. Povećani rizik od razvoja bubrežnog oštećenja kontrastom javlja se češće kod davanja kontrasta u hitnosti osobama s kongestivnim zatajenjem srca, hipovolemije, anemije, te u starijih osoba. Na pojavu nefropatije utječe veća viskoznost preparata, potreba ponovnog davanja kontrasta u prva dva dana od prethodne slikovne pretrage, te intraarterijska aplikacija (18).

Alopurinol se više od 30 godina koristi za liječenje hiperuricemije i gihta. Zbog nefrotoksičnosti alopurinola može se razviti sindrom osipa s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* - DRESS). Jedna od 260 osoba liječenih alopurinolom može razviti ovaj toksični sindrom koji karakterizira progresivno hepatorenalno oštećenje, osip (toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem, difuzni makulopapularni osip, ekfolijativni dermatitis), groznica, leukocitoza i eozinofilija. Stoga se alopurinol mora koristiti samo u indiciranim stanjima koji ne uključuje asimptomatsku hiperuricemiju, osobito je važno ne kombinirati ga s tiazidima (19).

„Prirodni preparati“

Biljni pripravci, vitamini, minerali, probiotici u oko 20 % slučajeva mogu oštetiti bubrežnu funkciju, u bolesnika u kojih postoji rizik za razvoj renalne disfunk-

cije. Prema izvješću objavljenom 2013. u Sjedinjenim Američkim Državama 18 % odraslih i 5 % djece koriste „prirodne pripravke“ koji nisu vitamini ili minerali; oko 39 000 preparata prijavljeno je u *American Association of Poison Control Centers (AAPCC)* zbog toksičnosti. Najčešće korišteni pripravci su: riblje ulje-omega-3 masne kiseline, glukozamin (s hondroitinom ili bez njega), probiotici /prebiotici, melatonin, koenzim Q10, *Echinacea*, brusnica, češnjak, ginseng, ginko biloba, ekstrakt zelenog čaja i mlijeko čička. Nedostatak standardiziranih pravila i propisa komplicira korištenje „prirodnih“ proizvoda, od kojih se oko 45 % smatra sigurnim. Brojni pripravci za mršavljenje, seksualno zdravlje, često sadrže NSAR, diuretike koji mogu uzrokovati vazokonstrikciju i posljedičnu ishemiju tkiva. Za postizanje boljih sportskih rezultata pojedinci, uglavnom mlađe muške osobe, posežu za proizvodima koji sadrže proteine, kreatin, anabole steroide. Preporučena doza proteina je 1,5 g/kg/dan, a kreatina 20-25 g/dan tijekom pet dana, potom doza održavanja 5 g/dan; mladi sportaši često konzumiraju dva do tri puta veće doze od preporučenih (20). Tijekom proizvodnih procesa zbog poboljšanja kvalitete određenih suplemenata uobičajeno je korištenje tvari koje sadrže teške metale (kadmij, živa, bizmut, geranij, uranij, olovo, arsen), koje također mogu oštetiti bubrežnu funkciju različitim mehanizmima (21).

Klinički sindromi nefrotoksičnosti

Finlay i sur. definiraju nefrotoksične lijekove kao terapijska sredstva koja potencijalno mogu oštetiti funkciju bubrega zbog direktne toksičnosti samog lijeka ili poremećaja bubrežne perfuzije (8). Lijekovi su uzrok akutnog oštećenja bubrega u oko 19-26 % slučajeva. Kako ne postoji standard kojim se identificira opseg oštećenja, Mehta i sur. su Delphi metodom konsenzusa odredili četiri fenotipa bubrežnog oštećenja ovisno o kliničkoj slici: akutno bubrežno oštećenje, glomerularni i tubularni poremećaj, opstruktivne nefropatije - nefrolitijaza. Svi oblici bubrežnih poremećaja mogu prijeći u kroničnu bubrežnu bolest.

Akutno bubrežno oštećenje nastaje kao posljedica hemodinamskog poremećaja ili parenhimnog oštećenja; klinički se najčešće manifestira kao akutni intersticijski nefritis ili akutna tubularna nekroza. Oštećenje glomerula karakterizira proteinurija, hematurija i promjene u sedimentu urina. Tubularni poremećaji nastaju zbog oštećenog transporta u tubulima, mogu se ispoljiti kao tubularna acidoza, Fanconijev sindrom, dijabetes insipidus. Nefrolitijazu karakterizira taloženje tvari u obliku kristala koji mogu uzrokovati opstrukciju. Stupanj taloženja ovisi o topivosti lijeka (22). U tablici 2 prikazani su najčešće korišteni nefrotoksični lijekovi i klinički sindromi koje uzrokuju (prilagođeno prema Ghane Shahrbaft, 2015.)(23).

Tablica 2.
Klinički sindromi i nefrotoksični lijekovi

Klinički sindromi	Nefrotoksični lijekovi
Akutno bubrežno oštećenje	ACE-I, ARB, NSAR, aminoglikozidi, kontrasti
Akutni intersticijski nefritis	aminoglikozidi, alopurinol, aciklovir, betalaktamski antibiotici, fursemid, tiazidi, ranitidin, sulfonamidi
Akutna tubularna nekroza	cefalosporini, tetraciklini, vankomicin, kontrast, steroidi
Nefropatija s kristalima	aciklovir, kinoloni, probenecid, MTX, sulfonamidi
Rabdomioliza	aminoglikozidi, benzodiazepini, statini, kontrast
Kronični intersticijski nefritis	aspirin, diuretici, litij
Pojašnjenje kratica: ACE-I- inhibitori angiotenzinkonvertaze; ARB- blokatori angiotenzinskih receptora; NSAR- nesteroidni antireumatici; MTX- metotrexat	

Uloga liječnika obiteljske medicine u propisivanju nefrotoksičnih lijekova

Za većinu nefrotoksičnih lijekova nemoguće je predvidjeti vremenski tijek za oporavak bubrežne funkcije. Liječnik obiteljske medicine ima sveobuhvatni pristup bolesniku, upoznaje navike svojih bolesnika, ima mogućnost savjetovati bolesnika o mogućim nepoželjnim posljedicama uzimanja pripravaka koji nisu propisani.

Liječnik mora pažljivo promatrati svog bolesnika njegujući individualizirani pristup u izboru lijeka i određivanju doze. Bubrežna se funkcija može brzo oporaviti ako je oštećenje na vrijeme prepoznato. Kad god je moguće potrebno je odabrati lijek s manje nefrotoksičnog potencijala osobito ako već postoji bubrežna disfunkcija, te izbjeći istodobno uzimanje dva ili više nefrotoksičnih lijekova. Za lijekove koji se izlučuju bubrežima potrebno je prilagoditi dozu lijeka ovisno o razini bubrežne funkcije. Stoga je potrebno kontinuirano praćenje pokazatelja funkcije bubrega. Prema tradicionalni testovi mjerenja serumskog kreatinina i ureje (engl. *blood urea nitrogen* - BUN), nisu dovoljno osjetljivi i specifični za određivanje nefrotoksičnosti uzrokovane lijekovima, koriste se zajedno s određivanjem eGFR, te procjenom klirensa kreatinina prema Cockcroft-Gault jednadžbi. Novija istraživanja donose spoznaje o identifikaciji novih biomarkera, kao što su: molekula bubrežnog oštećenja-1 (engl. *kidney injury molecule-1* - KIM-1), neutrofilni lipokalin povezan s gelatinazom (engl. *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* - NGAL) interleukin-18 (IL-18), cistatin C, osteopontin, koji će pridonijeti ranom prepoznavanju oštećenja bubrega uzrokovanog lijekovima (25).

ZAKLJUČAK

Bubrežno je tkivo osjetljivo na djelovanje potencijalno nefrotoksičnih lijekova i tvari iz okoline. Rano uočavanje čimbenika rizika koji povećavaju nefrotoksičnost jedna je od važnih zadaća liječnika obiteljske medicine. Redovito praćenje i provjera pokazatelja bubrežne funkcije može pomoći u otkrivanju, te sprječavanju razvoja težih oblika bolesti bubrega.

LITERATURA

1. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician* 2008; 78: 743-50.
2. Perazella MA. Renal vulnerability to drug toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1275-83.
3. Markowitz GS, Perazella MA. Drug-induced renal failure: A focus on tubulointerstitial disease. *Clin Chimica Acta* 2005; 51: 1-47.
4. Lify B, Dabo G, Nascimento O i sur. Fanconi syndrome induced by tenofovir: A case report. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2016; 27: 808-11.
5. Hall AM, Bass P, Unwin RJ. Drug-induced renal Fanconi syndrome. *QJM* 2014; 107: 261-9.
6. Pazhayattil GS, Shiralli AC. Drug-induced impairment of renal function. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014; 7: 457-68.
7. Bonventre JV, Vaidya VS, Schmouder R, Feig P, Dieterle F. Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity. *Nat Biotechnol* 2010; 28: 436-40.
8. Bicalho MD, Soares DB, Botoni FA, Reis AM, Martins MA. Drug-Induced Nephrotoxicity and Dose Adjustment Recommendations: Agreement Among Four Drug Information Sources. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12: 11227-40.
9. Waddington F, Naunton M, Thomas J. Paracetamol and analgesic nephropathy: Are you kidneying me? *Int Med Case Rep J* 2014; 8: 1-5.
10. Curiel RV, Katz JD. Mitigating the cardiovascular and renal effects of NSAIDs. *Pain Med* 2013; 14: 23-8.
11. Brater DC. Renal effects of cyclooxygenase-2-selective inhibitors. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 15-20.
12. Harris RC. Cyclooxygenase-2 Inhibition and Renal Physiology. *Am J Cardiol* 2002; 89: 10-17.
13. Bell JS, Blacker N, Leblanc VT i sur. Prescribing for older people with chronic renal impairment. *Aust Fam Physician* 2013; 42: 24-8.
14. Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, Morales AI, Lopez-Hernandez FJ. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int* 2011; 79: 33-45.
15. Martínez-Salgado C, López-Hernández FJ, López-Novoa JM. Glomerular nephrotoxicity of aminoglycosides. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 223: 86-98.

16. Kammoun K, Jarraya F, Makni S i sur. Ciprofloxacin-induced crystal nephropathy. *Iran J Kidney Dis* 2014; 8: 240-2.

17. Lameire N1, Kruse V, Rottey S. Nephrotoxicity of anticancer drugs--an underestimated problem? *Acta Clin Belg* 2011; 66: 337-45.

18. Andreucci M, Faga T, Pisani A, Sabbatini M, Michael A. Acute kidney injury by radiographic contrast media: pathogenesis and prevention. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 362725.

19. Markel A. Allopurinol-induced DRESS syndrome. *Isr Med Assoc J* 2005; 7: 656-60.

20. Almkhatar SE, Abbas AA, Muhealdeen DN, Hughson MD. Acute kidney injury associated with androgenic steroids

and nutritional supplements in bodybuilders. *Clin Kidney J* 2015; 8: 415-9.

21. Nauffal M, Gabardi S. Nephrotoxicity of Natural Products. *Blood Purif* 2016; 41: 123-29.

22. Mehta RL, Awdishu L, Davenport A i sur. Phenotype Standardization for Drug Induced Kidney Disease. *Kidney Int* 2015; 88: 226-34.

23. Ghane Shahrabaf F, Assadi F. Drug-induced renal disorders. *J Renal Inj Prev* 2015; 4: 57-60.

24. Kim SY, Moon A. Drug-induced nephrotoxicity and its biomarkers. *Biomol Ther (Seoul)* 2012; 20: 268-72.

SUMMARY

NEPHROTOXIC DRUGS

B. POPOVIĆ, I. ŠUTIĆ and N. BAŠIĆ MARKOVIĆ

University of Rijeka, School of Medicine, Department of Family Medicine, Rijeka, Croatia

Renal tissue is sensitive to the effect of potentially nephrotoxic drugs and other substances that are available over-the-counter or can be purchased at healthy food stores or elsewhere, and harmful substances from the environment. The harmful effects of these substances lead to the development of recognizable clinical syndromes, including acute or chronic renal failure, tubulopathy, and proteinuria. Risk factors that influence the development of kidney disease induced by drugs are divided into those related to patient characteristics, drug characteristics, and renal function. Drugs that commonly exhibit nephrotoxic effects are analgesics, antimicrobials, chemotherapeutics, contrast agents, immunosuppressants, herbal preparations and substances containing heavy metals. Family physician must carefully observe their patients, nurturing individual approach to drug selection and determining the dose. Renal function can quickly return to normal if the damage is recognized on time. Recent research yields insights into the identification of new biomarkers that will contribute to early detection of drug induced kidney damage.

Key words: acute kidney injury, chronic kidney disease, drug nephrotoxicity