

Michał Chmielewski, Marzena Jakimowicz-Tylicka, Bolesław Rutkowski

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

# Leki analgetyczne — wciąż poważny problem w nefrologii?

## Analgesics — still a nephrological cause for concern?

### ABSTRACT

Analgesic nephropathy, in its classic form, slowly fades into history. This is a result of the fenacetin ban, consequently introduced in consecutive countries during the second half of the XX century. Potential nephrotoxicity of other analgesic and anti-inflammatory drugs, including paracetamol, a phenacetin metabolite, remains a matter of studies and debate. Theoretical mechanisms of their nephrotoxicity are well known, and supported by

the results of experimental studies. However, the clinical proofs are lacking. The present article describes the genesis and clinical picture of analgesic nephropathy, as well as its contribution to the epidemiology of chronic kidney disease in the XX century and at present. Up to date opinions on the nephrotoxicity of currently utilized analgesic and anti-inflammatory drugs are presented.

Forum Nefrologiczne 2015, vol 8, no 2, 63–68

**Key words:** analgesic nephropathy, phenacetin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs

### WSTĘP

Leczenie pacjentów z przewlekłymi chorobami zapalnymi bądź cierpiących na przewlekłe zespoły bólowe jest trudne, szczególnie jeśli są to chorzy z upośledzoną funkcją nerek. Ze względu na nerki pacjenci zwykle obawiają się przyjmowania leków przeciwbólowych, a są to obawy często wsparte opiniami i zaleceniami lekarzy prowadzących. Na ile te zalecenia i przestrogi są zasadne w świetle aktualnej wiedzy medycznej? Celem niniejszego artykułu jest przynajmniej częściowa odpowiedź na to pytanie.

### NEFROPATIA ANALGETYCZNA — DEFINICJA I GENEZA

W latach 50. XX wieku mniej więcej jednocześnie w Szwecji, Szwajcarii, Belgii i Australii stwierdzono częstsze niż dotychczas zachorowania na przewlekłą chorobę nerek (PChN), na niektórych obszarach przybierające wręcz rozmiar lokalnych epidemii [1]. Łączyło je jedno: w wywiadzie stwierdzano

przewlekłe stosowanie leków przeciwbólowych, najczęściej prozokowanych preparatów złożonych zawierających fenacetynę i inne analgetyki, z dodatkiem kofeiny i/lub kodeiny. Na obraz histopatologiczny nerek opisywanych pacjentów składała się martwica brodawek nerkowych i przewlekłe zapalenie cewkowo-śródmiąższowe z twardnieniem włóścizek śródmiąższu.

Fenacetynę stosowano już w XIX wieku, pierwszy patomorfologiczny opis martwicy brodawek nerkowych pochodzi z 1877 roku [2], a jej obraz rentgenowski opisano w 1937 roku [3], jednak zjawiska te powiązano ze sobą dopiero w połowie XX wieku z powodu znacznego nasilenia problemu w wymienionych wyżej krajach. Jego skalę obrazują liczne prace epidemiologiczne z tego okresu. Na przykład w latach 70. w Australii martwicę brodawek nerkowych stwierdzano w około 5% badań autopsyjnych populacji ogólnej [4], a autorzy amerykańscy donosili, że nawet 7% ogółu przypadków PChN w tym kraju mogło być spowodowane nadużywaniem analgetyków [5].

▶▶ Na obraz histopatologiczny nerek opisywanych pacjentów składała się martwica brodawek nerkowych i przewlekłe zapalenie cewkowo-śródmiąższowe z twardnieniem włóścizek śródmiąższu ◀◀

**Adres do korespondencji:**  
dr hab. n. med. Michał Chmielewski  
Klinika Nefrologii, Transplantologii  
i Chorób Wewnętrznych  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk  
tel.: 58 349 28 25  
e-mail: chmiel@gumed.edu.pl

Co ciekawe, w Polsce nefropatia analgetyczna jako przyczyna schyłkowej niewydolności nerek rozpoznawana była niezmiernie rzadko [6]. W analizie grupy 83 pacjentów rozpoczynających leczenie nerkozastępcze w latach 1991–1992 u żadnego nie stwierdzono tej jednostki chorobowej, pomimo podobnego dostępu do analgetyków w Polsce i w innych krajach europejskich, w których nefropatię analgetyczną opisywano jako zjawisko częste [7]. Wydaje się, że główną przyczyną tej różnicy były ograniczenia w kwalifikowaniu pacjentów do leczenia nerkozastępczego, które w omawianym okresie były dość restrykcyjne z uwagi na niedostateczne rozpowszechnienie tej formy leczenia w Polsce. Na przełomie lat 80. i 90. XX wieku w naszym kraju jedynie 40% pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek było kwalifikowanych do dializoterapii i byli to w głównej mierze pacjenci młodzi, stosunkowo najlepiej rokujący [7]. W omawianej pracy średni wiek pacjentów rozpoczynających leczenie nerkozastępcze wyniósł 37 lat [7]. Nefropatia analgetyczna jest natomiast chorobą osób starszych, a średni wiek rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego w jej przebiegu wynosił około 60 lat [8]. W Polsce w omawianym okresie tacy pacjenci z reguły nie byli kwalifikowani do dializoterapii i tym samym nie brano ich pod uwagę w analizach epidemiologicznych.

Jako że zależność pomiędzy ryzykiem PChN a stosowaniem leków przeciwbólowych była szczególnie wyraźna w przypadku fenacetyny, opisywaną nefropatię nazywano nefropatią fenacetynową.

W patogenezie brano pod uwagę bezpośredni toksyczny efekt fenacetyny, ewentualnie jej metabolitów, oraz miejscowe niedokrwienie spowodowane ingerencją leku w syntezę prostaglandyn. Do głównych objawów klinicznych należały: jałowy ropomocz, erytrocyturia, nadciśnienie tętnicze, dysfunkcja cewek nerkowych i postępująca niewydolność nerek. Niedokrwienie brodawek nerkowych prowadziło do zmian martwiczych. Taka martwiczka brodawka nerkowa często ulegała demarkacji i trafiała wówczas do układu kielichowomiedniczkowego, a często nawet do moczowodu, skąd mogła zostać wydalona bądź upośredzać odpływ moczu. Jeśli do demarkacji nie dochodziło, martwiczka tkanka z reguły podlegała kalcyfikacji [9].

W niektórych krajach szybko zareagowano na doniesienia o szkodliwości fenacetyny. W Szwecji jej sprzedaż bez recepty (OTC, *over-the-counter*) została zabroniona

już w 1961 roku, w Kanadzie została wycofana w 1973 roku. Do wprowadzenia zakazu stosowania leku przyczyniła się nie tylko jego nefrotoksyczność, lecz także szereg innych działań niepożądanych, takich jak: hemoliza, metemoglobinemia, hepatotoksyczność oraz działanie rakotwórcze. W Polsce decyzję o wycofaniu preparatów mających w swoim składzie fenacetynę podjęto w roku 1996, jednak jeszcze przez kilka lat była ona dostępna w obiegu, chociażby jako składnik tak zwanych tabletek od bólu głowy z krzyżkiem, zawierających dodatkowo kwas acetylosalicylowy i kofeinę.

Wycofanie fenacetyny z użycia przełożyło się na ograniczenie liczby przypadków nefropatii analgetycznej. Na przykład w Kanadzie w ciągu dekady (1970–1980) częstość występowania tego schorzenia spadła o połowę [10]. Zależność pomiędzy usunięciem fenacetyny z rynku a zmniejszeniem częstości nefropatii nie była jednak ani natychmiastowa, ani oczywista. Dodatkowo stwierdzono, że w modelach doświadczalnych martwicę brodawek nerkowych można spowodować innymi niż fenacetyna analgetykami [11]. W związku z tym zaczęto kwestionować wyłączną rolę fenacetyny w patogenezie tego schorzenia i zdefiniowano na nowo pojęcie nefropatii analgetycznej [12]. Ze schorzenia, za którego rozwój odpowiedzialna była jedynie fenacetyna, nefropatia analgetyczna stała się chorobą wywoływaną przez nawykowe, długotrwałe spożywanie zestawów składających się co najmniej z dwóch przeciwwgorączkowych analgetyków, zazwyczaj z dodatkiem kodeiny lub kofeiny. Definicja ta została zatwierdzona w 1996 roku przez panel ekspertów z *National Kidney Foundation* (NKF), co naturalnie przydało jej wiarygodności [13]. W podobnym tonie było utrzymane oświadczenie grupy europejskich ekspertów pod auspicjami *European Renal Association — European Dialysis and Transplant Association* (ERA-EDTA). Stwierdzili oni, że fenacetyna nie może być traktowana jako jedyna przyczyna nefropatii analgetycznej [14].

## NEFROPATIA ANALGETYCZNA OBECNIE

Choć wyniki wspomnianych wyżej badań eksperymentalnych wskazywały na nefrotoksyczny potencjał analgetyków innych niż fenacetyna, badania kliniczne nie były w tym względzie jednoznaczne. Obraz histopatologiczny typowy dla nefropatii analgetycznej, na który składa się nie tylko martwiczka brodawek nerkowych, lecz także zapalenie cewkowo-śródmiąższowe i twardnienie włóśniakowe, występuje

wyłącznie u osób przyjmujących w przeszłości fenacetynę. Nie obserwuje się go na przykład u pacjentów nadużywających paracetamolu [15]. W związku z brakiem przekonujących dowodów na udział niefenacetynowych analgetyków na rozwój nefropatii analgetycznej i stopniowym spadkiem częstości tej formy uszkodzenia nerek na przełomie wieków zaczęły pojawiać się opinie, że jednak lekiem odpowiedzialnym za nefropatię analgetyczną może być wyłącznie fenacetyna [16]. Duże znaczenie dla wyjaśnienia tej kwestii miało badanie *The Physicians' Health Study*, w którym wzięło udział ponad 22 000 amerykańskich lekarzy w wieku 40–75 lat [17]. Na podstawie kwestionariuszy dotyczących przyjmowania analgetyków i okresowej oceny funkcji nerek [kreatynina, szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*)] autorzy nie byli w stanie wykazać żadnego związku między przewlekłym stosowaniem paracetamolu, aspiryny czy innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) a ryzykiem pogorszenia się wydolności nerek. Nawet w podgrupie spożywającej bardzo duże ilości analgetyków (ponad 7000 tabletek w ciągu 14 lat) nie stwierdzono podwyższonego ryzyka rozwoju PChN.

Ogólnie jednak niełatwo było ustalić, czy nefropatia analgetyczna faktycznie zanika po wycofaniu fenacetyny. Trudnością okazało się wykluczenie odległego wpływu stosowanej w przeszłości fenacetyny na ryzyko PChN, zwłaszcza wśród osób starszych. Te wątpliwości dały asumpt do przeprowadzenia w Niemczech, Austrii i Szwajcarii dużego przekrojowego badania *Study on Analgesic Nephropathy (SAN)*, do którego włączono jedynie dializowanych pacjentów w wieku poniżej 50 lat [18]. Miało to na celu wykluczenie z analizy tych osób, które mogły w przeszłości przyjmować jakiegokolwiek formy fenacetyny. Udało się zebrać 907 pacjentów, którzy w wywiadzie zadeklarowali, że stosowali niefenacetynowe leki przeciwbólowe. Grupę kontrolną stanowiły 3622 osoby bez niewydolności nerek. W analizie regresji wieloczynnikowej autorzy wykazali całkowity brak związku pomiędzy przewlekłym zażywaniem analgetyków innych niż fenacetyna a ryzykiem schyłkowej niewydolności nerek. Jedynie wśród 30 osób o najwyższym spożyciu analgetyków, przekraczającym 3,5 kg leków na osobę (19 dializowanych i 11 osób z kontroli), stwierdzono zależność pomiędzy przyjmowanymi środkami a ryzykiem PChN. Ta nieliczna podgrupa była zresztą przedmiotem kolejnej analizy, w ra-

mach której dotarto do medycznych danych pacjentów i ustalono, że w żadnym przypadku powodem schyłkowej niewydolności nerek nie była nefropatia analgetyczna [19].

Co prawda jeszcze na początku XXI wieku ukazała się w „*New England Journal of Medicine*” skandynawska praca, w której wykazano związek pomiędzy stosowaniem niefenacetynowych analgetyków a ryzykiem PChN [20], jednak wnioski z tego badania były podważane ze względu na suboptymalną, zdaniem komentatorów, metodykę pracy [15, 21].

Ostateczny dowód na stricte fenacetynowe tło nefropatii analgetycznej stanowiły analizy preparatów histopatologicznych prowadzone przez kilka dekad po wycofaniu tego leku. Dobry przykład stanowi szwajcarska praca, w której porównywano wyniki wszystkich badań autopsyjnych z regionu z lat 80. XX wieku i z pierwszej dekady XXI wieku [22]. W pierwszym wymienionym okresie w Bazylei cechy nefropatii analgetycznej stwierdzano w 3% badań autopsyjnych, a na początku bieżącego stulecia odsetek ten spadł do zaledwie 0,2%. Podobnie w latach 1978–1980 twarde włócznie przestrzeni śródmiąższowej (wczesny objaw nefropatii analgetycznej) obserwowano w 4% badań autopsyjnych, a w roku 2000 w 616 kolejnych badaniach stwierdzono tylko jeden taki przypadek. W związku z tym, że fenacetyna została wycofana ze szwajcarskiego rynku ponad 20 lat przed przeprowadzeniem opisywanej analizy, a jednocześnie ciągle wzrastało spożycie pozostałych analgetyków, autorzy opracowania stwierdzili, że jedynym lekiem odpowiedzialnym za występowanie nefropatii analgetycznej była właśnie fenacetyna. Taka opinia obowiązuje obecnie. Czy to oznacza, że pozostałe leki analgetyczne są całkowicie bezpieczne dla nerek?

### **NEFROTOKSYCZNOŚĆ LEKÓW PRZECIWBÓLOWYCH I PRZECIWPALNYCH**

Nefrotoksyczność innych niż fenacetyna leków analgetycznych jest przedmiotem licznych badań i kontrowersji. To zrozumiałe, biorąc pod uwagę fakt, że są to najliczniej sprzedawane leki na świecie — w większości jako preparaty wydawane bez recepty. Do proponowanych mechanizmów uszkodzenia nerek należą: bezpośredni wpływ cytotoksyczny, hamowanie cyklooksygenazy, a w konsekwencji zmniejszenie syntezy prostaglandyn, upośledzenie śródmiąższowego przepływu krwi, tworzenie wolnych rodników tlenowych czy nawet zaburzenia mechanizmów immunologicznych.

▶▶ Jedynym lekiem odpowiedzialnym za występowanie nefropatii analgetycznej jest fenacetyna ◀◀

▶▶Przewlekle stosowany paracetamol najpewniej nie wykazuje działania nefrotoksycznego◀◀

## PARACETAMOL

Paracetamol, podobnie jak fenacetyna, jest para-aminofenolem. Co więcej, stanowi podstawowy metabolit fenacetyny. Mechanizm jego nefrotoksyczności mógłby być więc podobny, a długotrwałe stosowanie wiązać by się mogło z rozwojem nefropatii analgetycznej. Jak wyjaśniono wyżej, tak się nie dzieje, co nie znaczy, że paracetamol jest całkowicie bezpieczny dla nerek. Poprzez układ cytochromu P450 jest metabolizowany do N-acetylo-p-benzochinoiminy (NAPQI, *N-acetyl-p-benzoquinone imine*), odpowiedzialnej za hepatotoksyczność leku. Związek ten w niewielkich ilościach jest dezaktywowany poprzez połączenie z glutationem, jednak przy znacznych dawkach paracetamolu zasoby glutationu się wyczerpują i NAPQI uszkadza wątrobę, a według większości autorów również nerki, najprawdopodobniej w mechanizmie aktywacji stresu oksydacyjnego [23, 24]. Wydaje się zatem, że nefrotoksyczne działanie wywołuje jednorazowe przedawkowanie paracetamolu, natomiast przewlekle stosowanie w zalecanych dawkach jest bezpieczne.

## ASPIRYNA I INNE NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWZAPALNE

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są wykorzystywane nie tylko jako analgetyki, lecz także jako leki przeciwgorączkowe i przeciwzapalne. Mechanizm ich działania opiera się na hamowaniu cyklooksygenazy, enzymu odpowiedzialnego za konwersję kwasu arachidonowego do prostaglandyny  $G_2$  ( $PGG_2$ , *prostaglandin G<sub>2</sub>*). W zależności od tkanki i czynników stymulujących  $PGG_2$  jest przekształcana przez specyficzne izomeryzy do prostaglandyn:  $PGD_2$ ,  $PGE_2$ ,  $PGI_2$  (prostacykliny),  $PGF_2$  lub tromboksanu  $A_2$  ( $TXA_2$ ). Hamowanie ich syntezy odpowiada zarówno za lecznicze właściwości NLPZ, jak i za ich działania niepożądane. W badaniach doświadczalnych wykazano, że prostaglandyny odgrywają znaczącą rolę w homeostazie nerkowej. Prostacyklina zwiększa przepływ krwi przez nerki, a  $PGE_2$ , najważniejsza pod względem ilościowym prostaglandyna w nerkach, nasila natriurezę [25, 26]. Najprawdopodobniej z tymi właściwościami prostaglandyn można łączyć najczęstsze działania niepożądane NLPZ związane z nerkami, czyli spadek nerkowego przepływu krwi i retencję sodu.

Spadek perfuzji, w szczególności zmniejszenie przepływu krwi przez rdzeń nerki, może prowadzić do martwicy brodawek nerkowych

(podobne zjawisko obserwuje się w nefropatii analgetycznej). Fizjologicznie w stanach odwodnienia skurcz naczyń tętniczych wywołowany angiotensyną II, norepinefryną i wazopresyną jest kontrolowany przez nerkową sekrecję prostacykliny. Podanie NLPZ hamuje ten mechanizm: nasila naczyniokurczące działanie wymienionych związków i prowadzi do niedokrwienia, na które najbardziej narażony jest rdzeń nerki [27].

Mechanizmy retencji sodu związane ze stosowaniem NLPZ nie zostały dotychczas całkowicie wyjaśnione. Wydaje się jednak, że — jak wspomniano wyżej — główną rolę odgrywa zmniejszenie sekrecji  $PGE_2$ , która hamuje reabsorpcję sodu z ramienia wstępującego pętli Henlego poprzez wpływ na kotransporter Na-K-2Cl [28].

Opisywano także przypadki przewlekłego cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek po przyjmowaniu NLPZ, czasem przebiegającego z zespołem nerczycowym [27]. Jednak o ile retencja sodu i związany z nią wzrost ciśnienia tętniczego stanowią częste powikłania stosowania NLPZ, o tyle pogorszenie ich funkcji, czy to w przebiegu martwicy brodawek nerkowych, czy w mechanizmie cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek, występuje rzadko i z reguły przy współistnieniu innych czynników ryzyka. Świadczą o tym analizy, w których wykazano, że stosowany przewlekle kwas acetylosalicylowy nie powoduje uszkodzenia nerek wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów ani w populacji ogólnej [10]. Dobrym przykładem jest też opisywana powyżej praca *The Physicians' Health Study* [17]. Natomiast takie stany, jak: podeszły wiek, odwodnienie czy PChN, w połączeniu z NLPZ mogą pogarszać funkcję nerek. Jeśli przepływ krwi przez nerki jest zmniejszony, dochodzi do zwiększonej syntezy prostaglandyn, które podtrzymują właściwą perfuzję zarówno kory, jak i rdzenia nerek. Przyjmowanie NLPZ hamuje ten proces, mogąc pogorszyć ukrwienie i tym samym funkcję nerek [29]. Właściwie we wszystkich pracach i omówieniach dotyczących nefrotoksycznego wpływu NLPZ podkreśla się, że prawidłowe nawodnienie pacjenta znacząco ogranicza i tak stosunkowo niewielkie ryzyko uszkodzenia nerek, czyniąc z tych leków bezpieczną z nefrologicznego punktu widzenia terapię [27].

Odrębnym zagadnieniem jest ryzyko ostrego uszkodzenia nerek w przypadku stosowania NLPZ. Ma ono charakter ostrego cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek,

▶▶Prawidłowe nawodnienie pacjenta znacząco zmniejsza, i tak stosunkowo niewielkie, ryzyko uszkodzenia nerek przez NLPZ◀◀

**Tabela 1.** Potencjalne nerkowe działania niepożądane niesteroidowych leków przeciwzapalnych

Spadek nerkowego przepływu krwi — niedokrwienie nerek
Retencja sodu — nadciśnienie tętnicze
Przewlekłe cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek
Ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek

zwykle z masywnym naciekiem limfocytarnym w obrazie histopatologicznym, a w obrazie klinicznym z częstymi uogólnionymi manifestacjami nadwrażliwości na lek (wysypka, gorączka) oraz z białkomoczem [30]. Szacuje się, że ryzyko wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek po NLPZ jest dość duże, wynosi bowiem około 0,5% [31]. Odsetek ten może być jednak zawyżony, ponieważ rzadko przy takim podejrzeniu wykonuje się biopsję. W związku z tym część przypadków uznanych za wtórne do NLPZ może być w rzeczywistości spowodowana innymi czynnikami [31]. Schorzenie to charakteryzuje się z reguły dobrym rokowaniem z ustąpieniem cech uszkodzenia nerek po odstawieniu leków.

Dla ryzyka PChN i ostrego uszkodzenia nerek nie wykazano znaczących różnic pomiędzy nieselektywnymi NLPZ a selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy 2 (COX-2, *cyclooxygenase 2*) [27, 31].

Opisane wyżej potencjalne nerkowe działania niepożądane NLPZ zostały zebrane w tabeli 1.

## OPIOIDY

Ani słabe (tramadol, kodeina), ani silne (morfina, oksykodon, buprenorfina, metadon) leki opioidowe nie wykazują działania nefrotoksycznego. Należy jedynie pamiętać o możliwości ich kumulacji w niewydolności nerek

i związanej z nią konieczności redukcji dawki przy zmniejszonym przesączaniu kłębuszkowym. Dotyczy to zwłaszcza morfiny i kodeiny [32, 33].

## PODSUMOWANIE

Po latach badań i analiz, w wyniku których zmieniało się rozumienie nefropatii analgetycznej, a co się z tym wiąże — jej definicja, wydaje się, że obecnie można uznać tę jednostkę chorobową za zależną wyłącznie od przewlekłego stosowania fenacetyny. Jako że lek ten został wycofany z farmaceutycznych rynków większości państw świata, problem nefropatii analgetycznej powinien zanikać. Aktualne badania potwierdzają to zjawisko — w wielu krajach to schorzenie już nie występuje. Nefrotoksyczność innych niż fenacetyna leków analgetycznych, przede wszystkim NLPZ, jest nadal przedmiotem badań, zarówno doświadczalnych, klinicznych, jak i epidemiologicznych. W przypadku osób bez obciążających czynników ryzyka leki te wydają się bezpieczne dla nerek i mogą być stosowane w terapeutycznych dawkach, również przewlekłe. Do czynników ryzyka należą: podeszły wiek, stan odwodnienia i już istniejąca PChN. U takich pacjentów NLPZ powinny być stosowane ostrożnie, z regularną oceną funkcji nerek i dbałością o prawidłowy stan nawodnienia.

## STRESZCZENIE

Nefropatia analgetyczna w swojej klasycznej formie powoli przechodzi do historii medycyny. Ma to związek z zakazem stosowania fenacetyny, wprowadzonym konsekwentnie w kolejnych krajach w II połowie XX wieku. Kwestia nefrotoksyczności innych leków przeciwbólowych czy przeciwzapalnych, w tym pochodnej fenacetyny — paracetamolu, jest przedmiotem badań i kontrowersji. Teoretyczne mechanizmy ich szkodliwości są znane i dość dobrze

udokumentowane w badaniach doświadczalnych, dowodów klinicznych jest zaś znacznie mniej. W niniejszym artykule opisano genezę i obraz nefropatii analgetycznej oraz jej wpływ na przewlekłą chorobę nerek w wieku XX i obecnie. Przedstawiono również aktualnie obowiązujące poglądy na nefrotoksyczność stosowanych współcześnie leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych.

**Forum Nefrologiczne 2015, tom 8, nr 2, 63–68**

**Słowa kluczowe: nefropatia analgetyczna, fenacetyna, niesteroidowe leki przeciwzapalne**

1. Michielsen P. In memoriam „analgesic nephropathy” (circa 1972–2006). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 999–1001.
2. von Friedreich N. Ueber Nekrose der Nierenpapillen bei Hydro-nephrose. *Virchows Arch. [Pathol. Anat.]* 1877; 69: 308.
3. Praetorius G. Papillitis necroticans bei schwerer chronischer Pyelonephritis. *Z. Urol. Nephrol.* 1937; 31: 298.
4. Stewart J.H. Analgesic abuse and renal failure in Australasia. *Kidney Int.* 1978; 13: 72–78.
5. Murray T.G., Goldberg M. Analgesic-associated nephropathy in the USA: epidemiologic, clinical and pathogenetic features. *Kidney Int.* 1978; 13: 64–71.
6. Kokot F. Analgetika-Nephropathie in Polen. *Z. Urol. Nephrol.* 1989; 1 (supl.): 150–151.
7. Franek E., Kokot F., Grzeszczak W., Gajos L. Is analgesic nephropathy a problem in the south-west region of Poland? *Nephron* 1996; 72: 353.
8. Elseviers M.M., De Broe M.E. Analgesics. W: ME De Broe i wsp. (red.). *Clinical Nephrotoxins. Renal Injury from Drugs and Chemicals.* Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1998: 189–202.
9. Lindvall N. Radiological changes of renal papillary necrosis. *Kidney Int.* 1978; 13: 93–106.
10. Gault M.H., Barrett B.J. Analgesic nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 32: 351–360.
11. Porter G.A. Acetaminophen/aspirin mixtures: experimental data. *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 28 (1) (supl. 1): S30–S33.
12. Elseviers M.M., de Broe M.E. Combination analgesic involvement in the pathogenesis of analgesic nephropathy: the European perspective. *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 28 (supl. 1): S48–55.
13. Henrich W.L., Agodoa L.E., Barrett B. i wsp. Analgesics and the kidney: summary and recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an Ad Hoc Committee of the National Kidney Foundation. *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 27: 162–165.
14. de Broe M.E., Elseviers M.M., Bengtsson U. i wsp. Analgesic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 11: 2407–2408.
15. Schnuelle P., van der Woude F.J. Analgesics and renal disease in the postphenacetin era. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42: 385–387.
16. Feinstein A.R., Heinemann L.A., Curhan G.C. i wsp. Relationship between nonphenacetin combined analgesics and nephropathy: a review. Ad Hoc Committee of the International Study Group on Analgesics and Nephropathy. *Kidney Int.* 2000; 58: 2259–2264.
17. Kurth T., Glynn R.J., Walker A.M. i wsp. Analgesic use and change in kidney function in apparently healthy men. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42: 234–244.
18. van der Woude F.J., Heinemann L.A., Graf H. i wsp. Analgesics use and ESRD in younger age: a case-control study. *BMC Nephrol.* 2007; 8: 15.
19. Michielsen P., Heinemann L., Mihatsch M. i wsp. Non-phenacetin analgesics and analgesic nephropathy: clinical assessment of high users from a case-control study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 1253–1259.
20. Forel C.M., Ejerblad E., Lindblad P. i wsp. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1801–1808.
21. Crofford L.J. Rational use of analgesic and antiinflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1844–1846.
22. Mihatsch M.J., Khanlari B., Brunner F.P. Obituary to analgesic nephropathy — an autopsy study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 3139–3145.
23. Inkielewicz-Stepniak I., Knap N. Effect of exposure to fluoride and acetaminophen on oxidative/nitrosative status of liver and kidney in male and female rats. *Pharmacol. Rep.* 2012; 64: 902–911.
24. Ucar F., Taslipinar M.Y., Alp B.F. i wsp. The effects of N-acetylcysteine and ozone therapy on oxidative stress and inflammation in acetaminophen-induced nephrotoxicity model. *Ren. Fail.* 2013; 35: 640–647.
25. Nielsen C.B., Bech J.N., Pedersen E.B. Effects of prostacyclin on renal haemodynamics, renal tubular function and vasoactive hormones in healthy humans. A placebo-controlled dose-response study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1997; 44: 471–476.
26. Villa E., Garcia-Robles R., Haas J., Romero J.C. Comparative effect of PGE2 and PGI2 on renal function. *Hypertension* 1997; 30 (3 Pt 2): 664–666.
27. Harirforoosh S., Jamali F. Renal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin. Drug Saf.* 2009; 8 (6): 669–681.
28. Kaji D.M., Chase H.S. Jr, Eng J.P., Diaz J. Prostaglandin E2 inhibits Na-K-2Cl cotransport in medullary thick ascending limb cells. *Am. J. Physiol.* 1996; 271 (1 Pt 1): C354–C361.
29. Taber S.S., Pasko D.A. The epidemiology of drug-induced disorders: the kidney. *Expert Opin. Drug Saf.* 2008; 7: 679–690.
30. Ravnskov U. Glomerular, tubular and interstitial nephritis associated with non-steroidal antiinflammatory drugs. Evidence of a common mechanism. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 47: 203–210.
31. Winkelmayr W.C., Waikar S.S., Mogun H., Solomon D.H. Nonselective and cyclooxygenase-2-selective NSAIDs and acute kidney injury. *Am. J. Med.* 2008; 121: 1092–1098.
32. Niscola P., Scaramucci L., Vischini G. i wsp. The use of major analgesics in patients with renal dysfunction. *Curr. Drug Targets.* 2010; 11: 752–758.
33. King S., Forbes K., Hanks G.W. i wsp. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat. Med.* 2011; 25: 525–552.