

Andrea Ravnikar¹, Jelka Lindič²

Nesteroidni antirevmatiki (NSAR) in ledvice

Non-steroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs) and the Kidney

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: diklofenak – toksičnost, nefritis intersticijski, glomerulonefritis

Nesteroidni antirevmatiki so ena izmed najbolj pogosto uporabljenih zdravil danes. Njihov poglavitni mehanizem je inhibicija ciklooksigenaze, encima, ki omogoča sintezo prostaglandinov. Prostaglandini imajo pomembno vlogo v primeru nestabilne sistemske cirkulacije, zmanjšanega volumna krvi oz. efektivnega arterijskega volumna. Omogočajo vazodilatacijo ledvičnega žilja, sekrecijo renina ter izločanje natrija in vode. Obstajata dve izoobliki ciklooksigenaze (COX): COX-1 ali »konstitutivna« in COX-2 ali »inducibilna«. Inhibicija COX-2, ki jo normalno izražajo aktivirani makrofagi in inducirajo provnetne snovi, prispeva k protivnetnemu, protibolečinskemu in antipiretičnemu učinku, medtem ko supresija COX-1 povzroča večino stranskih učinkov, npr. gastrointestinalne krvavitve in ulceracije ter disfunkcijo trombocitov. Izkazalo se je, da se v ledvičnem tkivu obe izoformi izražata konstitutivno. Nefrotoksičnost je tako podobna pri uporabi neselektivnih NSAR in selektivnih COX-2 inhibitorjev in se kaže z naslednjimi kliničnimi sindromi, ki se med seboj razlikujejo po času uživanja zdravila, ki je potreben za razvoj okvare, po patogenezi in načinu zdravljenja: akutno hemodinamsko ledvično odpovedjo, akutnim tubulointersticijskim nefritisom z nefrotičnim sindromom ali kroničnim ledvičnim odpovedovanjem. Poleg tega izsledki določenih raziskav kažejo, da dolgotrajno jemanje COX-2 inhibitorjev poveča tveganje za srčnožilna obolenja.

337

ABSTRACT

KEY WORDS: diclofenac – toxicity, nephritis interstitial, glomerulonephritis

Non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) are among the most widely utilized therapeutic agents today. The main mechanism of their action is via inhibition of cyclooxygenase, the enzyme involved in prostaglandin synthesis. Prostaglandins play a crucial role in the renal circulation when systemic circulation is destabilized or when the blood volume and effective arterial blood volume are compromised. They enable vasodilatation of the renal circulation, renin secretion, and sodium and water excretion. There are two isoforms of cyclooxygenase (COX) (COX-1 or the »constitutive« isoform and COX-2 or the »inducible« isoform). The inhibition of COX-2, which is normally expressed in activated macrophages and induced by proinflammatory substances, accounts for antiinflammatory, analgesic and antipyretic effects whereas COX-1 suppression causes most side effects, for example gastrointestinal bleeding and ulceration, and platelet dysfunction. It was assumed that selective inhibition of COX-2 would diminish the wide range of toxic organ effects of nonselective NSAIDs. In the kidney, constitutive expression has been demonstrated for both isoforms. Renal toxicity is therefore similar in nonselective and selective COX-2 inhibitors. Moreover, a number of analyses have

¹ Andrea Ravnikar, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

² Doc. dr. Jelka Lindič, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

suggested that prolonged exposure to selective COX-2 inhibitors increases the risk of cardiovascular disease. Renal toxicity associated with the use of NSAIDs can be classified in several distinct clinical syndromes: acute hemodynamic renal failure, acute tubulointerstitial nephritis with nephrotic syndrome and chronic kidney disease. They differ in the time of drug use that is required for its development, pathogenesis and treatment.

UVOD

Nesteroidni antirevmatiki (NSAR) sodijo med najpogosteje uporabljena zdravila na svetu. Po sestavi so raznolika skupina zdravil, ki jih uporabljamo za zdravljenje bolečine, vnetja in zvišane telesne temperature. Raziskava iz leta 2004 je pokazala, da dnevno uživa NSAR kar 17 milijonov Američanov, predvsem zaradi degenerativnih in vnetnih revmatskih obolenj (1). Vzporedno s staranjem prebivalstva in dostopnostjo zdravil v prosti prodaji se povečuje njihova poraba, s tem pa narašča tudi število bolnikov z neželenimi stranskimi učinki.

Najpogosteje se stranski učinki pojavijo v prebavilih, klinično zelo pomembna in pogosto vzročno spregledana pa so tudi poslabšanja ledvične bolezni, arterijske hipertenzije, srčnega popuščanja in jetrne ciroze (1, 2).

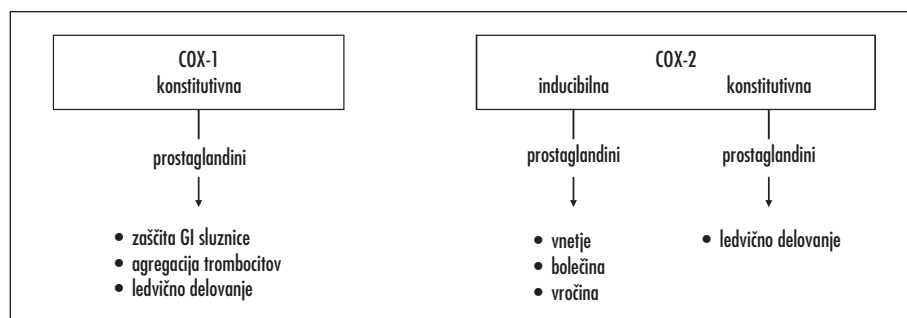
NAČIN DELOVANJA NSAR

Večina ugodnih in stranskih učinkov NSAR nastane zaradi zavore encimov ciklooksigenaz (COX) in s tem manjše pretvorbe arahidonske kisline v vazodilatatorne prostaglandine, prostaciklin in tromboksane (3).

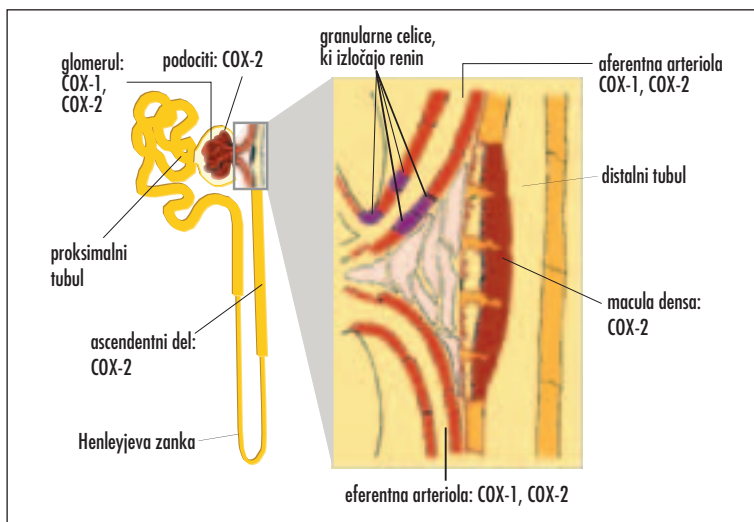
V začetku leta 1990 so odkrili, da obstajata dve izoobliki encima COX: COX-1 in COX-2. Konstitutivna COX-1 (»hišni« encim) se nahaja

v večini tkiv v različnih količinah. Uravnava normalne celične procese, kot so zaščita želodčne sluznice, žilna homeostaza, agregacija trombocitov in ledvično delovanje (slika 1). Nastajanje COX-1 je povečano pri hipovolemičnih bolnikih, bolnikih z aktiviranim simpatičnim živčnim sistemom ali reninsko-angiotenzinsko osjo (hipovolemija, srčno popuščanje, ciroza jeter, ledvična bolezen) (1, 4).

Sprva so menili, da je COX-2 izključno inducibilna oblika encima, ki je v tkivih prisotna samo v času vnetja, ko njen nastanek spodbudijo lipopolisaharidi, tumorski faktor nekroze α (TNF- α), interleukin 1, rastni faktor trombocitov (PDGF) in drugi rastni faktorji. S pomočjo COX-2 nastali vnetni prostaglandini in kisikovi radikali vzpodbujajo vnetje, rdečino in bolečino na mestu poškodbe (2). Raziskave so se zato usmerile v sintezo protivnetnih zdravil, ki bi selektivno zavirala COX-2 in bi imela zato manjšo gastrointestinalno toksičnost. Šele kasneje so ugotovili, da je COX-2 v določenih tkivih tudi stalno (konstitutivno) izražena: v možganih, ledvicah, kosteh in ženskih reproduktivnih organih (5, 6). Eksperimentalne in klinične raziskave so kasneje potrdile, da imajo zato selektivni zaviralci COX-2 podobne neželene stranske učinke na ledvicah kot neselektivni NSAR (7).



Slika 1. Shematični prikaz nastanka prostaglandinov.



Slika 2. Mesta lokalnega delovanja COX-1 in COX-2 v ledvicah. (2)

POMEN LEDVIČNIH PROSTAGLANDINOV

Prostaglandini se sintetizirajo v glomerulnem in žilnem endotelu, celicah zbiralcev sredice in skorje ter v intersticijskih celicah sredice (slika 2). V tubulih se primarno sintetizira prostaglandin E_2 , v glomerulih pa prostaglandin E_2 in prostaciklin (8, 9). Prostaglandini imajo pomembne lokalne funkcije v ledvicah, njihova sistemska aktivnost pa je majhna zaradi hitre razgradnje v pljučih (9).

Pri zdravem človeku je nastajanje prostaglandinov v ledvicah zanemarljivo, zato tudi NSAR nimajo pomembnega hemodinamičnega učinka. Pri bolnikih, ki so hipovolemični, imajo aktiviran simpatični živčni sistem ali reninsko-angiotenzinsko os (ledvični bolniki, jetrni bolniki, bolniki s srčnim popuščanjem, dehidrirani bolniki), pa je zaradi sproščanja vazokonstriktornih snovi, kot so angiotenzin II, noradrenalin, vazopresin in endotelin, v ledvicah povečana sinteza prostaglandinov (5, 8). Prostaglandini zaradi lokalne vazodilatacije v ledvicah izboljšajo prekrvitev ledvic in s tem ohranijo glomerulno filtracijo (10). Stimulirajo sintezo renina v aferentni glomerulni arterioli in celicah makule dense. Nastali renin katalizira reakcijo pretvorbe angiotenzinogena v angiotenzin I, ki se nato s pomočjo encima angiotenzinske konvertaze (ACE – angl. *angiotensin-converting enzyme*) v pljučnem

in drugih tkivih pretvori v angiotenzin II. Ta ima dva učinka: sistemske vazokonstrikcijo in retenco natrija in vode v ledvicah. Z neposredno stimulacijo vzpodbuja reabsorpcijo natrija v proksimalnem tubulu, z vzpodbujanjem sekrecije aldosterona pa vzpodbuja reabsorpcijo kalija v distalnih tubulih (11).

INTERAKCIJE NSAR Z ZDRAVILI

Sočasno jemanje NSAR in blokatorjev beta receptorjev, zaviralcev encima ACE in diuretikov zanke zaradi zavore nastajanja prostaglandinov izniči terapevtsko delovanje naštetih zdravil (tabela 1) (11, 12). Sočasno jemanje omenjenih zdravil in NSAR zato ni smiselno.

STRANSKI UČINKI NSAR

Klasični NSAR (npr. diklofenak, etodolak, naproksen, ibuprofen, ketoprofen) so neselektivni in zavrejo obe izobliki COX. Njihovi stranski učinki so, kot je bilo že omenjeno, povezani z zavoro sinteze prostaglandinov (tabela 2) (7).

Pri njihovi uporabi so opisali številne stranske učinke. Med najbolj znanimi so gastrointestinalni učinki (1, 3, 13). V praksi manj prepoznani so učinki na arterijski krvni tlak in srčno popuščanje. Pri bolniku z arterijsko hipertenzijo se namreč zaradi jemanja

Tabela 1. *Neželeni učinki NSAR zaradi zavore nastajanja prostaglandinov pri hkratni uporabi blokatorjev beta receptorjev, zaviralcev ACE ali diuretikov zanke.*

Zdravilo	Način delovanja zdravila	Posledica učinka NSAR
blokator beta receptorjev	↓ sekrecija renina ↓ nastanek angiotenzina	↑ aktivnost renina
zaviralec ACE	↓ nastanek aldosterona ↓ nastanek angiotenzina II ↓ nastanek aldosterona	moteno nastajanje bradikina
diuretik zanke	↓ inaktivacija bradikina ↓ volumen zunajcelične tekočine ↓ periferni upor	retenca vode in natrija

NSAR krvi tlak lahko zviša za $5 \pm 3,7$ mm Hg. Pri bolniku s kongestivnim srčnim popuščanjem, ki jemlje diuretik, pa je pri jemanju NSAR tveganje za sprejem v bolnišnico zaradi poslabšanja srčnega popuščanja celo dvakrat večje (12)! Med v praksi dostikrat spregledanimi zapleti je tudi »nefrotoksičnost«; zaradi pričakovanih zapletov zdravljenje z NSAR odsvetujejo pri vseh bolnikih, ki imajo serumsko koncentracijo kreatinina višjo od 200 $\mu\text{mol/l}$ (2, 4, 12). Stranski učinki se izrazijo tako pri sistemski kot tudi pri lokalni uporabi (13, 14).

Selektivni zaviralci COX-2 (npr. celekoksib, etorikoksib, parekoksib, valdekoksib) so varnejši samo glede stranskih učinkov v prebavilih (15), z njihovo uporabo se je namreč zmanjšala pojavnost ulkusne bolezni in gastrointestinalnih simptomov. Pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo ali srčnim popuščanjem lahko izzovejo enake stranske učinke kot klasični NSAR. Izjema je celekoksib, ki nima dokazanega učinka na zvišanje krvnega tlaka (11). Pri uporabi nekaterih selektivnih zaviralcev COX-2 (npr. parekoksib, valdekoksib) se je zaradi zavrtega nastajanja prostaglandinov v žilah povečalo tveganje za srčno-žilna obolenja, predvsem za akutni miokardni infarkt (6), zato njihovo uporabo pri bolnikih z ishemično boleznijo srca odsvetujejo.

Glede nefrotoksičnosti tako eksperimentalne kot klinične raziskave kažejo, da selektivni zaviralci COX-2 nimajo prednosti pred klasičnimi NSAR, ker se v ledvicah obe COX izražata konstitutivno (16). Selektivni zaviralci COX-2 imajo zato pri bolnikih z ledvično boleznijo in dejavniki tveganja podobne stranske učinke kot klasični NSAR (17, 18). Povzročajo lahko akutno hemodinamsko ledvično odpoved,

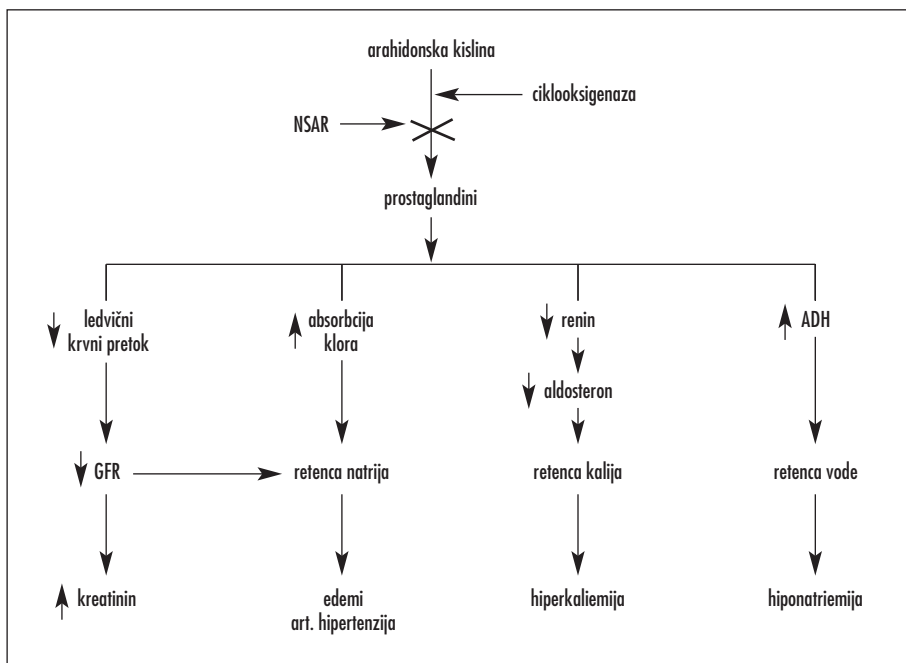
Tabela 2. *Neželeni stranski učinki klasičnih NSAR.*

Organski sistem	Neželeni stranski učinki
prebavila	dispepsija ulkusna bolezen krvavitev iz prebavil
ledvice	akutna ledvična odpoved akutni intersticijski nefritis nefrotski sindrom kronični intersticijski nefritis
srčno-žilni sistem	poslabšanje arterijske hipertenzije poslabšanje srčnega popuščanja
jetra	akutna hepatotoksičnost poslabšanje jetrne ciroze
pljuča	bronhospazem pljučni infiltrati z eozinofilijo
hematopoetski sistem	nevtropenija zmanjšana agregacija trombocitov
centralni živčni sistem	psihoza aseptični meningitis tinitus
koža	toksična epidermalna nekroliza Stevens-Johnsonov sindrom pseudoporfirija

akutni intersticijski nefritis, nefrotski sindrom in analgetično nefropatijo.

Akutna hemodinamska ledvična odpoved

Bolnik lahko več let neprekinjeno prejema NSAR, ne da bi nastala akutna ledvična odpoved. Vzrok za nastanek hemodinamske (vazomotorne) ledvične okvare je zmanjšan absolutni ali efektivni cirkulatorni volumen v času jemanja NSAR (7). Dejavniki tveganja za nastanek akutne hemodinamske ledvične odpovedi so:



Slika 3. Vplivi z NSAR povzročene zavore nastanka prostaglandinov na delovanje ledvic. GFR – glomerulna filtracija, ADH – antidiuretični hormon, NSAR – nesteroidni antirevmatiki

- hipovolemija,
- kongestivno srčno popuščanje,
- jetrna ciroza (predvsem v prisotnosti ascitesa),
- nefrotski sindrom,
- zdravljenje z diuretiki in
- zdravljenje s ciklosporinom A (ker slednji povzroči konstrikcijo aferentne arteriole v ledvicah).

Lokalno nastali prostaglandini v ledvicah v navedenih primerih delujejo proti vazokonstriktornemu vplivu angiotenzina II, simpatičnega živčevja in kateholaminov. Prostaglandini zaradi vazodilatacije ohranjajo ledvični krvni pretok ter glomerulno filtracijo. Pri zavori nastajanja prostaglandinov nastane v ledvicah vazokonstrikcija, ki povzroči hipoperfuzijo in zmanjšanje glomerulne filtracije (9). Nastane akutna ledvična odpoved, ki jo lahko glede na patofiziološki način nastanka opredelimo kot prerenalno.

NSAR zavrejo sintezo prostaglandinov in sprožijo stanje t. i. hiporeninemičnega hipoaldosteronizma, ki se odraža z zmanjšanim izločanjem kalija v seču in nastankom hiperka-

liemije, povečajo pa tudi učinke antidiuretičnega hormona (ADH). Posledica je povečana reabsorbcija vode (hipervolemija), znižanje plazemske koncentracije natrija (hiponatremija) in povečanje osmolalnosti urina. Ledvični prostaglandini imajo zaradi neposrednega vpliva na debeli ascendentni krak in zbiralne tubule natriuretichen učinek. Če ga z NSAR onemogočimo, nastane tudi retenca natrija (9, 11) (slika 3).

Za nastanek akutne hemodinamske ledvične odpovedi ni pomembno, na kakšen način bolnik prejema NSAR: *per os*, parenteralno ali v obliki mazila za kožo. Pri stanjih z aktivirano renin-angiotenzinsko osjo se lahko že po 3 do 5 dneh jemanja NSAR pojavijo oligurija, oteklina, povišan krvni tlak ali kongestivno srčno popuščanje (12). Zaplet nastane pri 0,5–1,0% bolnikov, ki so vsaj nekaj dni prejeli NSAR, lahko pa se pojavi že nekaj ur po pričetku jemanja NSAR. Učinek je hitrejši pri NSAR s kratko razpolovno dobo (na primer pri ibuprofenu) (12).

Laboratorijsko ugotovimo povišano serumsko koncentracijo kreatinina, prisotna je

dilucijska hiponatriemija, hiperkalemija, v seču pa majhno izločanje Na⁺ (pod 20 mmol/l) oziroma zmanjšana frakcijska ekskrecija Na⁺. Ledvici sta ultrazvočno normalno veliki ali povečani, parenhim je normalne ehogenosti ali hiperehogen (akutna ledvična odpoved); pri sočasno že prej prisotni kronični ledvični bolezni sta ledvici lahko tudi zmanjšani.

Če zaplet prepoznamo zgodaj, je ledvična okvara po takojšnjem prenehanju jemanja NSAR že v nekaj dneh reverzibilna. Pri dlje časa trajajočem učinku NSAR lahko nastane ledvična odpoved zaradi akutne tubulne nekroze, pri kateri potrebuje bolnik bolnišnično in včasih tudi dializno zdravljenje. Poleg ukinitve jemanja NSAR sočasno zdravimo osnovno bolezen, ki je privedla do aktivacije renin-angiotenzinske osi (hipovolemijo z dodatkom tekočine, kongestivno srčno popuščanje z diuretikom zanke ipd.).

Akutni intersticijski nefritis z nefrotskim sindromom ali brez njega

Druga oblika ledvične bolezni ima dve komponenti – pri bolniku sta lahko prisotni obe ali pa samo ena: akutni intersticijski nefritis in/ali nefrotski sindrom zaradi glomerulne bolezni z minimalnimi spremembami glomerulov (19). To je redek zaplet zdravljenja z NSAR s prevalenco od 0,01 do 0,02 % (12).

Akutni tubulointersticijski nefritis se lahko manifestira kadarkoli med zdravljenjem z NSAR: po nekaj dneh ali več mesecih zdravljenja (19). Veliko večino primerov so opisali pri uporabi derivatov propionske kisline (ibuprofen, naproksen, fenoprofen) (2, 17, 19).

Tako kot pri hemodinamski ledvični odpovedi tudi tu ne poznamo dejavnikov tveganja. Pogosteje zbolijo bolniki, starejši od 50 let.

Prav tako ni povsem jasen vzrok nastanka. Domnevajo, da zavora nastanka prostaglandinov zaradi NSAR povzroči večjo pretvorbo arahidonske kisline v levkotriene, ti pa povzročijo večjo žilno prepustnost v glomerulnih in peritubularnih kapilarah, kar pojasni proteinurijo v nefrotskem območju (12).

Klinično najznačilnejši simptom je otekanje, saj ima dve tretjini bolnikov izražen nefrotski sindrom. Samo ena petina bolnikov ima novonastalo arterijsko hipertenzijo. Obi-

čajno ni sočasne alergijske reakcije, ki bi se kazala z vročino, kožnim izpuščajem, eozinofilijo in eozinofilurijo. Opisane znake ima samo do 10% bolnikov (19). V laboratorijskih izvidih najdemo v seču hematurijo, piurijo, nefrotsko proteinurijo, v krvi pa povišanje serumske koncentracije kreatinina (akutna ledvična odpoved). Pri nefrotskem sindromu sta sočasno s hudo proteinurijo prisotni hipoalbuminemija in hiperholesterolemija. Ledvici sta ultrazvočno običajno normalno veliki ali malo povečani, parenhim pa je normalne ehogenosti ali hiperehogen.

Diagnozo potrdimo z ledvično biopsijo, ki potrdi akutni tubulointersticijski nefritis s kopičenjem T-limfocitov v intersticiju. Pri bolnikih z nefrotskim sindromom je sočasno prisoten glomerulonefritis z minimalnimi spremembami glomerulov, ki se elektronsko mikroskopsko kaže z difuznim zlitjem nožic podocitov. Redkeje ugotovimo membranski glomerulonefritis.

Zdravljenje je vzročno in simptomatsko. Bistvena je ukinitve NSAR, po kateri se ledvično delovanje spontano izboljša, nefrotski sindrom s proteinurijo pa izzveneva več tednov ali mesecev (2, 19). Le redkokdaj bolniki zaradi akutne ledvične odpovedi krajši čas potrebujejo dializno zdravljenje. V primeru, da se ledvično delovanje v 1–2 tednih po ukinitvi NSAR ne izboljša, se lahko zaradi preprečevanja nastajanja intersticijske fibroze odločimo za kratkotrajno zdravljenje s kortikosteroidi (7, 19). Vsekakor bolnikom odsvetujemo morebitno ponovno uživanje NSAR, ker se bolezen pri ponovnem jemanju lahko ponovi.

Analgetična nefropatija

Analgetična nefropatija je kronična ledvična bolezen, za katero sta značilna kronični intersticijski nefritis in papilarna nekroza. Povezana je s kronično uporabo sestavljenih analgetikov, ki vsebujejo acetylsalicilno kislino ali antipirin v kombinaciji s fenacetinom, paracetamolom ali salicilamidom in kofeinom ali kodeinom (20).

Bolniki so večinoma starejši, obolenje pa je enako pogosto pri moških in ženskah. Tveganje za nastanek končne ledvične odpovedi je večje pri bolnikih, ki so zaužili več kot 5000 tablet analgetikov (7).

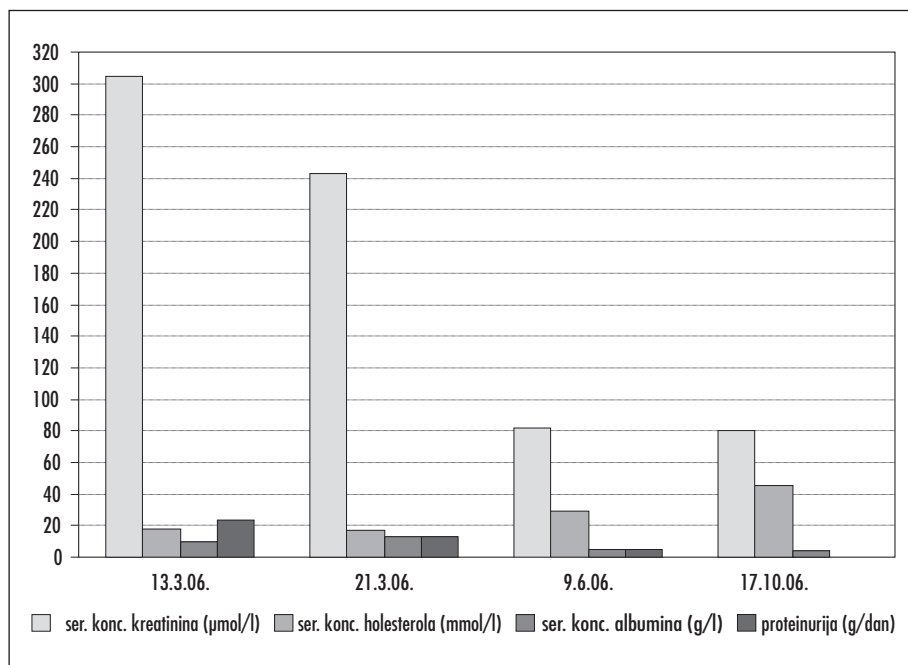
Bolezen težko diagnosticiramo zaradi počasnega poteka in nespecifičnih znakov ter simptomov. Bolniki često ne priznajo uživanja analgetikov. V anamnezi je zato pomemben podatek o kroničnih bolečinah, ki nakaže možnost odvisnosti od analgetikov (21). Pogosta je tudi arterijska hipertenzija.

Laboratorijsko v seču ugotovimo zmanjšano koncentracijsko sposobnost ledvic in blago proteinurijo. Prisotna je sterilna piurija in občasna hematurija. V krvi je zvišana serumska koncentracija kreatinina in pogosto prisotna anemija. Značilne morfološke spremembe v ledvicah, ki jih povzročijo analgetiki, so najbolj izrazite v sredici. NSAR zavrejo prostaglandinsko sintezo, kar vodi do ishemije v ledvični sredici. Najprej nastane skleroza kapilar v *vasa recta* in območjih tubulnih nekroz, podobne žilne lezije najdemo tudi v ledvičnem mehu in sečevodih. Kasneje se pojavijo področja papilarnih nekroz in sekundarne poškodbe skorje ledvice s fokalno in segmentno glomerulosklerozo ter infiltracijo in fibrozo intersticija (20). Ultrazvočna preiskava ali računalniška tomografija ledvic prikazeta zmanjšani ledvici z neravnimi kon-

turami, zrnato in nodularno strukturo parenhima in značilne intrarenalne kalcifikacije v ledvični sredici.

Najpomembnejši ukrep pri zdravljenju je prenehanje jemanja analgetikov, ki lahko zaustavi napredovanje kronične ledvične bolezni. Specifičnega zdravljenja ni. Ukrepi so usmerjeni v preprečevanje napredovanja kronične ledvične bolezni in njenih zapletov ter zdravljenje arterijske hipertenzije.

Analgetična nefropatija po jemanju NSAR se razlikuje od klasične analgetične nefropatije, ki nastane po uživanju kombiniranih analgetikov (22). Incidenca renalne papilarne nekroze je pri bolnikih, ki jemljejo NSAR, manjša, funkcionalna prizadetost ledvic pa ni tako obsežna. Okužbe sečil so redke. Zaenkrat tudi še niso dokazali povečanega tveganja za razvoj uroepitelnih tumorjev ali pospešene ateroskleroze. Morebitni kronični toksični učinki selektivnih zaviralcev COX-2 na ledvice pa zaenkrat še niso poznani. Od NSAR analgetično nefropatijo lahko povzročijo: ibuprofen, indometacin, naproksen, alklofenak, antipirin, benokseprofen in fenoprofen (22).



Slika 4. Izbrani laboratorijski izvidi bolnika ob sprejemu in po prenehanju jemanja nesteroidnega antirevmatika diklofenaka.

PRIKAZ PRIMERA

Za ponazoritev vsega do sedaj napisanega naj nam služi naslednji primer:

56-letni bolnik je pričel dva meseca pred sprejemom v splošno bolnišnico otekati v spodnje okončine in trebuh, telesna teža se je povečala z 92 na 108 kg, kljub temu da mu je lečeči zdravnik zaradi oteklin predpisal diuretik zanke. Opazil je, da se seč peni. Drugih težav ni imel. Krvni tlak je bil doma običajno do 130/80 mm Hg, odkar je zbolel, pa do 150/95 mm Hg. Sprejet je bil v bolnišnico, kjer so ugotovili nefrotski sindrom s proteinurijo 17,8 g dnevno, serumska koncentracija kreatinina je bila 200 $\mu\text{mol/l}$, serumska koncentracija kalija 5,7 mmol/l in serumska koncentracija natrija 131 mmol/l. Zdravili so ga z diuretikom zanke v kontinuirni infuziji in omejili vnos tekočine in soli. Telesna teža se je postopoma znižala za 12 kg. V bolnišnici je opazil rožnat izpuščaj po koži, ki je izzvenel po uvedbi antihistaminika. Zaradi nadaljnje diagnostike je bil premeščen na Klinični oddelek (KO) za nefrologijo v Univerzitetni klinični center Ljubljana. Po premetitvi je pri usmerjenem vprašanju o jemanju analgetikov le povedal, da je zaradi bolečin v desnem kolenu in kolkih ob degenerativnih spremembah zadnjih 5 let vsak dan jemal diklofenak; z jemanjem je nadaljeval tudi po sprejemu v bolnišnico, ne da bi zdravniku povedal.

Ob premetitvi ni bil prizadet, imel je temperaturo 37,6 °C, visok je bil 170 cm, težak 95,7 kg, krvni tlak je imel 148/95 mm Hg, imel je otekline goleni 2+, sicer je bil fizikalni pregled normalen.

Izvidi ob premetitvi: normalne vrednosti levkocitov, eritrocitov in trombocitov, normalna koncentracija serumske glukoze, koncentracija serumske sečnine 12,8 mmol/l, kreatinina 305 $\mu\text{mol/l}$, kalija 5,11 mmol/l, natrija 135 mmol/l, beljakovin 46 g/l, albuminov 18 g/l, holesterola 9,6 mmol/l, LDL-cholesterola 6,9 mmol/l, trigliceridov 3,7 mmol/l, v seču glukoza poz., 480×10^6 eritrocitov/l, 119×10^6 levkocitov/l, 24-urna proteinurija 23 g (tubulna in neselektivna glomerulna proteinurija).

Ultrazvočna preiskava ledvic je prikazala normalno veliki ledvici z normalnim parenhimom, brez razširitve votlega sistema. Zaradi

razjasnitve akutne ledvične odpovedi z nefrotskim sindromom je bila opravljena ledvična biopsija, ki je potrdila sliko akutnega difuznega nedestrukcijskega mešanoceličnega tubulointersticijskega nefritisa z intersticijskim edemom in redkimi eozinofili ter glomerulonefritis z minimalnimi spremembami glomerulov.

Bolezen je povzročilo zdravilo diklofenak iz skupine NSAR, ki ga je bolnik prenehal jemati po premetitvi na KO za nefrologijo. Zdravili smo ga simptomatsko z diuretikom zanke v kontinuirni infuziji, antihipertenzivnimi zdravili in antilipemiki. Že v prvem tednu po prenehanju jemanja diklofenaka se je ledvično delovanje izboljšalo, otekline so se zmanjšale, še vedno pa je imel nefrotsko proteinurijo (slika 4).

Po odpustu iz bolnišnice se je ledvično delovanje po treh mesecih normaliziralo, nefrotskega sindroma ni imel več, patološka proteinurija pa je izzvenela šele po več kot šestih mesecih po prenehanju jemanja NSAR.

ZAKLJUČKI

Pri predpisovanju zdravil iz skupine NSAR in pri spremljanju bolnikov, ki se zdravijo z njimi, imejmo v mislih naslednje:

- Stranski učinki NSAR lahko nastanejo pri sistemskem in lokalnem zdravljenju.
- Ledvični stranski učinki se lahko pojavijo hitro po pričetku zdravljenja (hemodinamska akutna ledvična odpoved) ali pa po daljšem jemanju NSAR (akutni intersticijski nefritis in/ali nefrotski sindrom; analgetična nefropatija).
- Sočasno jemanje NSAR z blokatorji beta receptorjev, zaviralci ACE ali diuretikom izniči terapevtski učinek omenjenih zdravil in posledično poslabša bolnikovo osnovno bolezen.
- Pri hipovolemičnem bolniku, bolniku z ledvično, jetrno, srčno boleznijo ali arterijsko hipertenzijo odsvetujejo zdravljenje z NSAR. Zdravljenje odsvetujejo tudi pri vseh bolnikih, ki imajo serumsko koncentracijo kreatinina višjo od 200 $\mu\text{mol/l}$.
- Bolnikom z dejavniki tveganja za stranske učinke NSAR predpišemo protibolečinsko zdravljenje s paracetamolom ali tramadolom, saj ne učinkujeta na ledvične prostaglandine (10).

LITERATURA

1. Lee SS. NSAIDs: Overview of adverse effects. Up to Date 2006; 14 (3) [CD-ROM].
2. Lindič J, Kandus A. Nesteroidni antirevmatiki in ledvice. In: 42. Tavčarjevi dnevi, strokovno srečanje in podiplomsko izobraževanje. Portorož: Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, 2000: 103–8.
3. Lee SS. NSAIDs: Mechanism of action. Up to Date 2006; 14 (3) [CD-ROM].
4. Urbančič A. Ledvice in nesteroidni antirevmatiki. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. Interna medicina. Ljubljana: Littera picta, 2005: 1021–3.
5. Lee SS. Overview of selective COX-2 inhibitors. Up to Date 2006; 14 (3) [CD-ROM].
6. Cheng L, Ming-Liang H, Bohlin L. Is COX-2 a perpetrator or a protector? Selective COX-2 inhibitors remain controversial. *Acta Pharmacologica Sinica* 2005; 8: 926–33.
7. Palmer BF, Henrich WL. Analgesics and the kidney. In: Greenberg A, ed. *Primer on kidney disease*. Elsevier: Mosby Saunders, 2005: 324–30.
8. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB* 2004; 18: 790–804.
9. Rose BD, Post TW. Prostaglandins and the kidney. Up to Date 2006; 14 (3) [CD-ROM].
10. Rose BD, Post TW. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. New York, McGraw-Hill 2001.
11. Cheng HF, Harris EC. Cyclooxygenases, the kidney, and hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 525–30.
12. Whelton A. Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2 specific NSAIDs and non-NSAID analgesics. *Am J Therapeutic* 2000; 7: 63–74.
13. Andrews PA, Sampson SA. Topical non-steroidal drugs are systemically absorbed and may cause renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 187–9.
14. Krummel T, Dimitrov Y, Moulin B, et al. Acute renal failure induced by topical ketoprofen. *BMJ* 2000; 320: 93.
15. Lanas A, Ferrandez A. NSAID-induced gastrointestinal damage: current clinical management and recommendations for prevention. *Chin J Dig Dis* 2006; 7: 127–33.
16. Galli G, Panzetta G. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 selective inhibitors have different renal effects? *J Nephrol* 2002; 15: 480–8.
17. Dunn MJ. Are COX-2 selective inhibitors nephrotoxic? *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 976–7.
18. Perazella AM, Eras J. Are selective COX-2 inhibitors nephrotoxic? *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 937–40.
19. Rossert JA, Fischer EA. Acute interstitial nephritis. In: Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive clinical nephrology*. Edinburgh: Mosby, 2003: 769–77.
20. De Broe ME. Risk factors for analgesic nephropathy. Up to Date 2006; 14 (3) [CD-ROM].
21. De Broe ME. Manifestations and diagnosis of analgesic nephropathy. Up to Date 2006; 14 (3) [CD-ROM].
22. Walker RG. Chronic interstitial nephritis. In: Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive clinical nephrology*. Edinburgh: Mosby, 2003: 793–807.

Prispelo 5. 6. 2007