

Nina Hojs¹, Sebastjan Bevc²

Akutna ledvična odpoved ob zlorabi kokaina

Cocaine Induced Acute Renal Failure

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: akutna ledvična odpoved, kokain, rabdomioliza

Akutna ledvična odpoved je zmanjšanje glomerulne filtracije tekom nekaj ur ali dni. Vzroki akutne ledvične odpovedi so zelo raznoliki, eden izmed njih je tudi zloraba kokaina. Kokain lahko neposredno preko vazokonstrikcije in posredno preko rabdomiolize vodi do akutne ledvične odpovedi. Prikazani primer obravnava 29-letnega bolnika, pri katerem je prišlo do rabdomiolize, najverjetneje zaradi zlorabe kokaina, alkohola in večdnevnega ležanja. Rabdomioliza, neposredni učinki kokaina in alkohola ter dehidracija so pripeljali do akutne ledvične odpovedi, ki smo jo zdravili z dializo.

ABSTRACT

KEY WORDS: acute renal failure, cocaine, rhabdomyolysis

Acute renal failure is characterised by a rapid decline in glomerular filtration rate over hours to days. Causes of acute renal failure are varied and include cocaine abuse. Cocaine can lead to acute renal failure directly (via vasoconstriction) or indirectly (via rhabdomyolysis). The paper presents the case of a 29 year old man with acute renal failure due to rhabdomyolysis, direct effects of cocaine, alcohol abuse and dehydration. Rhabdomyolysis probably occurred due to muscle compression, cocaine and alcohol abuse. The patient needed dialysis.

¹ Nina Hojs, dr. med., Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; mbnina4@yahoo.com

² Doc. dr. Sebastjan Bevc, dr. med., Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

UVOD

Akutna ledvična odpoved (ALO) je zmanjšanje glomerulne filtracije tekom nekaj ur ali dni (1). V vsakdanji klinični praksi glomerulno filtracijo najpogosteje ocenjujemo z merjenjem serumske koncentracije kreatinina, zavedajoč se pomanjkljivosti njegovega določanja (2). ALO delimo v tri skupine: prerenalna (55%), renalna (40%) in porenalna (5%) (1). Prerenalna ALO nastane zaradi hipoperfuzije ledvic, ki je posledica hipovolemije (krvavitev, bruhanje, driska, dehidracija ipd.) ali spremenjenega ledvičnega krvnega obtoka (zmanjšan minutni volumen srca, sistemska vazodilatacija, vazokonstrikcija ledvičnega žilja ipd.). Pri prerenalni ALO ledvični parenhim ni okvarjen, huda ali dalj časa trajajoča hipoperfuzija pa lahko vodita do ishemične okvare ledvic. Renalna ALO je posledica okvare ledvic, ki nastopi zaradi obstrukcije ledvičnega žilja (ateroskleroza, tromboza ipd.), boleznih glomerulov (glomerulonefritis, maligna hipertenzija ipd.), akutne tubulne nekroze (ishemija, okužba, toksini), intersticijskega nefritisa (alergija, okužba, infiltracija, vnetje) ali obstrukcije ledvičnih tubulov. Porenalna ALO nastane zaradi zaprtja sečnih izvodil (sečevod, vrat sečnega mehurja, sečnica). Glede na vzrok se ALO kaže z različnimi kliničnimi slikami, pogosto je asimptomatska, lahko pa je prisotna oligurija ali celo anurija (1). Pri ALO pogosto pride do dviga vrednosti dušičnih retentov v krvi (sečnina, kreatinin), elektrolitskih motenj in motenj kislinskobazičnega ravnotežja. Zdravljenje ALO je odvisno od vzroka. Pri vseh oblikah lahko izvajamo podporno zdravljenje. V primeru simptomov in znakov uremičnega sindroma, pri zdravljenju odporne hipervolemije, hiperkaliemije in metabolne acidoze se odločimo tudi za nadomestno zdravljenje z dializo (1).

Kokain je anestetik, vazokonstriktor in eden najmočnejših naravnih psihostimulansov, ki ga pridobijo iz listov koke (lat. *Erythroxylum coca*) (3, 4). Prvič so ga izolirali leta 1860, uporabljali so ga pri težavah s spanjem, zobmi in v očesni kirurgiji (5, 6). Med leti 1885 in 1906 so ga uporabljali pri izdelavi kokakole (5). Danes ga uporabljamo kot lokalni anestetik, zlorablja pa ga tudi kot poživilo. Kokain uživa približno 14 milijonov

svetovnega prebivalstva, največ v severni in južni Ameriki, vedno več pa tudi v zahodni in centralni Evropi (6). Kokain je takoj za kanabisom druga najpogostejše uporabljena prepovedana droga v Evropski uniji (7). V ZDA je zastupitev s kokainom drugi najpogostejši razlog obiska urgence zaradi akutne zastupitve z drogo, prvi razlog je alkohol (4). Najpogosteje kokain uživajo mestni moški, stari 15–35 let, nezaposleni, s končano srednjo šolo (6). Zloraba kokaina prizadene skoraj vse organske sisteme, predvsem srčnožilni sistem, centralno živčevje, dihalna, gastrointestinalni sistem, mišičje in ledvice. Vpliv kokaina na ledvice je večplasten, saj povzroča spremembe ledvičnega krvnega obtoka, spremembe v nastanku in razgradnji glomerulnega matriksa, vnetje glomerulov, glomeruloskleroza, oksidativni stres in prispeva k ledvični aterosklerozi (8, 9). Kokain lahko tako neposredno preko vazokonstrikcije in posredno preko rabdomiolize povzroči ALO.

Prikazani primer obravnava znan zaplet zlorabe kokaina – ALO. Ob porastu zlorabe kokaina v Sloveniji se z njim lahko sreča vedno več zdravnikov. V letu 2007 sta Oddelek za nujno medicinsko pomoč in Center za zastupitve Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana zabeležila porast obravnav zaradi prevelikega odmerka heroina in kokaina (10). Obravnavali so 58 primerov prevelikega odmerka heroina, 10 primerov prevelikega odmerka kokaina in 5 primerov prevelikega odmerka amfetaminov.

PRIKAZ PRIMERA

29-letni bolnik je bil sprejet na Oddelek za intenzivno interno medicino zaradi ALO. Povedal je, da je zadnji mesec večkrat teden-sko (do 4-krat) njuhal kokain, največ 2 grama dnevno. Droge si ni nikoli apliciral intraven-sko. Tekom zadnjega tedna, pred nastopom zdravstvenih težav, je na delovnem mestu (predvajalec glasbe – didžej v klubu), ob uživanju kokaina spil tudi večje količine viskija, do pol litra dnevno, in pokadil do 15 cigaret dnevno. Po tem obdobju so se pojavile težave s koncentracijo, pričel se je tresti, bil je brez moči. Do prihoda v bolnišnico je 8 dni ležal v postelji, pogosto je bruhal (do 10-krat na dan), v izbruhani vsebini ni bilo hematinskih

mas ali sveže krvi. Ob tem je zelo malo jedel, dnevno je popil največ liter tekočine. Zadnje dni je odvajal manj seča, mikcije so bile nepekoče brez vidnih sprememb seča. Opazil pa je, da ima otečeno, pordelo in toplejšo levo zgornjo okončino, ni je mogel dvigniti, občutek za dotik je bil ohranjen. Povišano telesno temperaturo je zanikal, prav tako težko dihanje in bolečine za prsnico. Pred opisanimi dogodki je bil zdrav, alkohol je užival občasno, kaditi je začel pri 15 letih, z drogo prej ni imel opravka.

Ob sprejemu je bil bolnik slabše orientiran, močno vznemirjen, afebrilen, evpoičen, acianotičen, anikteričen, pogosto se mu je spahovalo. V kliničnem statusu so od normale odstopali visok krvni tlak (147/95 mm Hg), izsušen jezik in otečena, pordela leva zgornja okončina. V laboratorijski izvidih ob sprejemu je bila prisotna levkocitoza, zmerna trombocitopenija, blago povišan C-reaktivni protein (CRP), hipoalbuminemija, povišane vrednosti jetrnih encimov: aspartat-aminotransferaze (AST), alanin-aminotransferaze (ALT) in γ -glutamilttransferaze (γ -GT). Izrazito so bile povišane vrednosti sečnine, kreatinina in mioglobina v serumu. Prisotni so bili hiperkalemija, hiperfosfatemija, hipokalcemija, hiponatremija in metabolna acidoza (tabela 1). V sedimentu urina so bili številni eritrociti, levkociti in okrogle epitelne celice. EKG je pokazal normogram, sinusni ritem s frek-

venco 81/min, prisotni so bili visoki koničasti T-valovi v prekordialnih odvodih. Rentgenski sliki prsnega koša in trebuha nista pokazali patoloških sprememb. Ultrazvočna preiskava ledvic je pokazala normalno veliki ledvici, indeks parenhim/centralni ehogeni kompleks je bil primeren, parenhim je bil nakazano hiperehognejši.

Bolnik je prejel infuzijo glukoze s kratko delujočim inzulinom, parenteralno hidracijo s fiziološko raztopino, narejena je bila klizma. Po vstavitvi dializnega katera v desno notranjo jugularno veno je bila opravljena kontinuirana venovenska hemodializa (CVVHD) (18 ur). Po zaključeni CVVHD se je ob dajanju infuzij kristaloidov (na podlagi ponavljajočih meritev vrednosti centralnega venskega tlaka) povečala količina izločenega seča (prvi dan 125 ml, drugi dan 675 ml, tretji dan 1570 ml).

Četrti dan hospitalizacije je bil bolnik zaradi nadaljnega zdravljenja premeščen na Oddelek za nefrologijo. Na dan premetitve so bile še vedno povišane vrednosti sečnine (34,8 mmol/l), kreatinina (952 μ mol/l), mioglobina (273 μ g/l), fosfata (2,21 mmol/l), znižane so bile vrednosti kalcija (1,07 mmol/l) in bikarbonata (17,4 mmol/l). V nadaljevanju hospitalizacije je bolnik potreboval še tri intermitentne hemodialize. Peti dan hospitalizacije na Oddelku za nefrologijo je bolnik postal poliuričen (>4300 ml seča dnevno), vrednosti dušičnih retentov so se vztrajno

Tabela 1. Patološki laboratorijski izvidi ob sprejemu in njihove referenčne vrednosti.

| Laboratorijski izvidi ob sprejemu | Referenčne vrednosti | |
|--|-----------------------|--------------------------|
| Levkociti | $15,23 \times 10^9/l$ | $4,0-10,0 \times 10^9/l$ |
| Trombociti | $101 \times 10^9/l$ | $140-340 \times 10^9/l$ |
| C-reaktivni protein (CRP) | 23 mg/l | do 5 mg/l |
| Albumin | 27 g/l | 32-55 g/l |
| Aspartat-aminotransferaza (AST) | 0,95 μ kat/l | do 0,58 μ kat/l |
| Alanin-aminotransferaza (ALT) | 9,55 μ kat/l | do 0,74 μ kat/l |
| γ -glutamilttransferaza (γ -GT) | 2,67 μ kat/l | do 0,92 μ kat/l |
| Sečnina | 85,8 mmol/l | 2,8-7,5 mmol/l |
| Kreatinin | 2228 μ mol/l | 44-97 μ mol/l |
| Mioglobin | 667 μ g/l | do 72 μ g/l |
| Natrij | 120 mmol/l | 135-145 mmol/l |
| Kalij | 6,9 mmol/l | 3,8-5,5 mmol/l |
| Kalcij | 1,27 mmol/l | 2,1-2,6 mmol/l |
| Fosfat | 2,98 mmol/l | 0,8-1,4 mmol/l |
| Bikarbonat (HCO_3^-) | 16,7 mmol/l | 22-26 mmol/l |

nižale. Kontrolni pregled jutranjega seča je bil v mejah normale. Dodatno smo opravili imunološke preiskave (ANA, ANCA, anti-DNA, anti-GBM), ki so bile negativne. Prav tako so bili negativni označevalci hepatitisa A, B in C ter HIV-a. Po skupno 16 dneh hospitalizacije je bolnik zapustil bolnišnico. Krvni tlak je bil ob odpustu v mejah normale, vztrajale so zmerno povišane vrednosti dušičnih retentov (sečnina 11,0 mmol/l, kreatinin 133 μmol/l). Bolnika smo naročili na kontrolo v nefrološko ambulantno. Na kontrolnem pregledu čez približno tri mesece bolnik ni navajal nobenih težav, dušični retenti so bili že v mejah normale.

RAZPRAVA

Zloraba uživanja kokaina lahko privede do ALO. Vpliv kokaina na ledvice je večplasten, akuten in/ali kroničen, neposreden in/ali posreden. Kokain je močan vazokonstriktor, ki vpliva na reaktivnost ledvičnega žilja in posledično na ledvični krvni pretok. Znano je, da kokain preprečuje ponovni privzem kateholaminov v presinaptične končiče aksonov, preprečuje ponovni privzem noradrenalina v s simpatikom oživčenih tkivih in spodbuja sproščanje noradrenalina in adrenalina v sredici nadledvične žleze (8, 11). Hkrati lahko kokain poveča pritok kalcijevih ionov v gladkomišične celice žil in s tem neposredno vzpodbudi njihovo krčenje. Preko endotelina, aktivacije renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema in poti arginin-dušikov oksid povzroči tudi vazokonstrikcijo glomerulne mikrocirkulacije (11). Kokain vpliva na izgradnjo in razgradnjo ledvičnega matriksa, na oksidativni stres v ledvici in pospešuje aterosklerotični proces v ledvicah. Di Paolo s sodelavci je primerjal histološke značilnosti 40 obdukcijjskih vzorcev ledvic ljudi, umrlih ob zlorabi kokaina, in 40 vzorcev ledvic ponesrečencev, ki niso uživali kokaina. Ugotovili so značilno večje število sklerotičnih glomerulov, obsežnejšo periglomerularno fibrozo, obsežnejši intersticijski vnetni infiltrat in hiperplastično arteriolosklerozo pri ljudeh, ki so uživali kokain (12).

Ob vseh neposrednih učinkih kokaina na delovanje ledvic pa je ledvična okvara ob zlorabi kokaina najpogosteje posledica njegove-

ga posrednega vpliva preko rabdomiolize (13). Rabdomioliza je razpad skeletnih mišičnih celic. S tem se v zunajcelično tekočino in krvni obtok sprostijo znotrajcelične sestavine, kot so kreatin-kinaza (CK), miogloblin, glutamatna oksalacetatna transaminaza, laktatna dehidrogenaza, aldolaza, kalij, fosfat in purini (14). Praviloma je vzrok za rabdomiolizo poškodba, redkeje droge (tudi kokain), toksini, okužbe, endokrinopatije, pomanjkanje encimov, elektrolitsko neravnovesje (15). Značilna klinična slika vključuje mišično bolečino, šibkost, oteklino in temen seč (14). Najpogosteje so prizadete posturalne mišice – mišice stegna, bedra in spodnjega dela hrbta. V laboratorijskih izvidih je CK najobčutljivejši pokazatelj rabdomiolize. CK se dvigne v 12 urah po poškodbi mišic, vrh doseže po 1–3 dneh, pade v 3–5 dneh po prenehanju razpada mišic (15). Čeprav mejne vrednosti CK, ob kateri bi lahko govorili o rabdomiolizi, ni, mnogi kliniki uporabljajo za mejo 5-kratno zvišanje zgoraj normalne vrednosti (16). Koristno je tudi merjenje miogloblina v krvi in seču, še posebej v zgodnji fazi. Miogloblin se izloča z ledvicami. V seču ga lahko zasledimo, ko njegova plazemska koncentracija preseže 150 μg/l. Miogloblin obarva seč temno rdeče-rjavo, ko njegova koncentracija v seču preseže 10.000 μg/l. Bolj specifičen pokazatelj rabdomiolize je karbonska anhidraza III, saj je ni v srčno-mišičnih celicah (17). Določanje karbonske anhidraze III je zamudno in drago, zato jo v klinični praksi le redko določamo. Ob rabdomiolizi lahko v laboratorijskih izvidih ugotovljamo hiperkaliemijo, hiperfosfatemijo, v zgodnji fazi pa tudi hipokalcemijo, saj se kalcij odlaga v nekrotičnih mišičnih tkivih in veže s sproščenim fosfatom. Hiperurikemija je posledica pretvorbe sproščenih purinov v jetrih. Hipoalbuminemija in anemija sta pokazatelja hujšega poteka bolezni, ko rabdomioliza povzroči okvaro kapilar in s tem prehod albumina in eritrocitov v intersticijsko tkivo (17).

Znano je, da lahko kokain povzroči travmatsko in netravnatsko rabdomiolizo. Netravnatsko rabdomiolizo povzroči z vazokonstrikcijo znotrajmišičnih arterij, v velikih dozah pa lahko deluje tudi direktno toksično na mišične celice. Travnatsko rabdomiolizo kokain povzroči preko generaliziranih tonično-klopičnih napadov, kome in kot posledico stis-

njenja večje mišične skupine za daljši čas. Tudi alkohol lahko povzroči rabdomiolizo preko imobilizacije, elektrolitskega neravnovesja in z direktno poškodbo sarkoleme mišičnih celic (18).

Rabdomioliza je pomemben povzročitelj ALO, kar 10–50% bolnikov z rabdomiolizo razvije ALO (15). Dejavniki tveganja za razvoj ALO ob rabdomiolizi so koma, poškodba, epileptični napadi, aritmije, hiperaktivnost, vročina, hipotenzija, hipovolemija, obstoječa bolezen ledvic ipd. (19). Z mioglobinom povezana ALO se razvije ob hipovolemiji in ledvični hipoperfuziji (vazokonstrikcija ledvičnega žilja) ter aciduriji. V takšnih razmerah se mioglobin nalaga in tvori čepe znotraj tubulov, hkrati pa ima tudi direkten toksični učinek (14). Pri pH seča 5,6 mioglobin namreč razpade na ferihematin in globin. Ferihematin je nefrotoksičen in lahko povzroči akutno tubulno nekrozo. Mioglobin lahko povzroči tudi znotrajledvično vazokonstrikcijo in zmanjša glomerulno filtracijo z odstranjevanjem dušikovega oksida iz ledvične mikrocirkulacije, kar vodi do zmanjšanja ledvične funkcije (17, 20). Rabdomioliza zmanjša glomerulno filtracijo tudi s povišanjem tonusa simpatičnega živčevja, z zmanjšano sintezo prostaglandi-

nov in s povečanjem antidiuretskega hormona (ADH) (17).

Pri našem bolniku je prišlo do rabdomiolize, najverjetneje zaradi zlorabe kokaina, alkohola in večdnevnega ležanja. V klinični sliki to nakazuje otečena in slabotna leva zgornja okončina. V laboratorijskih izvidih pa to potrjujejo zelo zvišane vrednosti mioglobina v krvi, hipoalbuminemija, delno tudi hiperkaliemija, hiperfosfatemija in hipokalcemija. Rabdomioliza, neposredni učinki kokaina in alkohola ter dehidracija (bruhanje, manjši vnos tekočin) so pripeljali do ALO. Slednja se je klinično kazala z oligurijo, v laboratorijskih izvidih pa jo potrjujejo močno povišani dušični retenti, delno tudi hiperkaliemija, hiperfosfatemija in hipokalcemija. Zaradi ALO je naš bolnik potreboval dializno zdravljenje.

ZAKLJUČEK

Predstavili smo bolnika z ALO, ki je nastala kot posledica rabdomiolize ob zlorabi kokaina. Glede na porast zlorabe kokaina v Sloveniji in dejstvo, da veljajo ledvice za enega izmed tarčnih organov zlorabe kokaina, smo v prispevku predstavili znanja o neposrednih in posrednih učinkih kokaina na delovanje ledvic.

LITERATURA

1. Liu KD, Chertow GM. Acute Renal Failure. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th Edition. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008. p. 1752–61.
2. Palevsky PM. Definition of acute kidney injury (acute renal failure). In: Basow DS, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2010.
3. Gitman MD, Singhal PC. Cocaine-induced renal disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2004; 3 (5): 441–8.
4. Nelson L, Odujebi O. Cocaine: Acute intoxication. In: Basow DS, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2010.
5. Williams S, Norris K. Cocaine and the Kidneys [internet]. Tampa: American Association of Kidney Patients; c1999–2010 [citirano 2010 Dec 13]. Dosegljivo na: <http://www.aakp.org/aakp-library/Cocaine/>
6. Gorelick DA. Cocaine abuse in adults. In: Basow DS, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2010.
7. IVZ: Kokain druga najpogostejše uporabljena droga v Evropski uniji [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja; c2010 [citirano 2010 Dec 13]. Dosegljivo na: http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=138&pi=5&_id=195&_PageIndex=41&_5_groupId=-2&_5_newsCategory=&_5_action=ShowNewsFull&pl=138-5.0.
8. Bemanian S, Motallebi M, Nosrati SM. Cocaine-induced renal infarction: report of a case and review of the literature. *BMC Nephrology*. 2005; 6: 10.
9. Nzerue CM, Hewan-Lowe K, Riley LJ Jr. Cocaine and the kidney: a synthesis of pathophysiologic and clinical perspectives. *Am J Kidney Dis*. 2000; 35 (5): 783–95.
10. IVZ: Večina mladih ne uporablja prepovedanih drog [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja; c2010 [citirano 2010 Dec 13]. Dosegljivo na: http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=78&pi=6&_id=179&_6_PageIndex=0&_6_groupId=-2&_6_newsCategory=IVZ+kategorija&_6_action=ShowNewsFull&pl=78-6.0.

11. Jaffe JA, Kimmel PL. Chronic nephropathies of cocaine and heroin abuse: a critical review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1: 655–67.
12. Di Paolo N, Fineschi V, Di Paolo M, et al. Kidney vascular damage and cocaine. *Clin Nephrol.* 1997; 47 (5): 298–303.
13. van der Woude FJ. Cocaine use and kidney damage. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 299–301.
14. Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Neth J Med.* 2009; 67 (9): 272–83.
15. Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis – an overview for clinicians. *Critical Care.* 2005; 9 (2): 158–69.
16. Cohen J, Bush S. Case report: compartment syndrome after a suspected black widow spider bite. *Ann Emerg Med.* 2005; 45: 414–6.
17. Bagley WH, Yang H, Shah KH. Rhabdomyolysis. *Intern Emerg Med.* 2007; 2: 210–8.
18. Vanholder R, Sever MS, Ereke E, et al. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11: 1553–61.
19. Horowitz BZ, Panacek EA, Jouriles NJ. Severe rhabdomyolysis with renal failure after intranasal cocaine use. *J Emerg Med.* 1997; 15 (6): 833–7.
20. Abassi ZA, Hoffman A, Better OS. Acute renal failure complicating muscle crush injury. *Semin Nephrol.* 1998; 18: 558–65.

Prispelo 19. 12. 2010