

# KLINIČNI PRIMER BOLNIKA Z AKUTNO LEDVIČNO ODPOVEDJO PO JEMANJU NESTE- ROIDNIH PROTIV- NETNIH ZDRAVIL V KOMBINACIJI Z DIURETIKOM IN ZAVIRALCEM ANGI- OTENZINSKE KON- VERTAZE

AVTOR / AUTHOR:

Matej Dobravc Verbič, mag. farm., spec.

*Univerzitetni klinični center Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: matej.dobravcverbic@kclj.si

## IZOBRAŽEVALNI POMEN

Akutna ledvična odpoved (ALO) je zunaj bolnišnic redek, vendar resen – v številnih primerih smrten zaplet. Znaki so pogosto nespecifični, zato jo bolniki težje prepoznajo, na pojav bolezni pa lahko vplivajo različni vzroki, tako pridružene bolezni kot tudi številna zdravila. V lekarni je za ustrezno svetovanje pomembno prepoznati bolnike z višjim tveganjem za ALO, med katere sodijo tudi tisti, ki prejemajo določene pogosto uporabljene kombinacije zdravil. Predstavljen je klinični primer bolnika z akutno ledvično odpovedjo po jemanju nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) v kombinaciji z diuretikom in zaviralcem angiotenzinske konvertaze (ACE-inhibitorjem). Zaplet bi bilo v lekarni mogoče preprečiti že pred izdajo NSAID brez recepta, ključno v navedenem primeru pa je bilo tudi poznavanje simptomov ob ALO in takojšnja napotitev k zdravniku.

## OPIS PACIENTA OZ. PROBLEMA

### OBRAVNAVA BOLNIKA V LEKARNI

70-letni bolnik je zaradi slabega počutja prišel v zunanjo lekarno in tožil za sledečimi simptomi: zatekanje gležnjev, zmanjšano izločanje urina, slabost, izguba apetita, splošna oslabeledost. Zanimalo ga je, ali bi lahko bila vzrok za slabo počutje zdravila. Povedal je, da jemlje več zdravil na recept, za pritisk, sladkor in srce. Pred tednom dni je v lekarni na lastno odločitev kupil tablete proti bolečinam v križu, o čemer se predhodno ni posvetoval z zdravnikom. Imena se ni spominjal (posumili smo, da gre najverjetneje za zdravilo iz skupine nesteroidnih protivnetnih zdravil). Deloval je nekoliko zmeden. Bolnik je bil takoj napoten k zdravniku ob sumu na akutno ledvično okvaro.

### OBRAVNAVA BOLNIKA V BOLNIŠNICI

Dan kasneje je bil preko Internistične prve pomoči sprejet v bolnišnico. Ob sprejemu je imel urejen krvni pritisk in srčno frekvenco, povišane so bile serumske vrednosti kreatinina (225  $\mu\text{mol/L}$ ; referenčne vrednosti 44-97  $\mu\text{mol/L}$ ), sečnine (32,1 mmol/L; referenčne vrednosti 2,8-7,5 mmol/L), kalija (5,8 mmol/L; referenčne vrednosti 3,8-5,5 mmol/L) in glukoze (11,8 mmol/L; referenčne vrednosti 3,6-6,1 mmol/L), znižane so bile vrednosti natrija (125 mmol/L; referenčne vrednosti 135-145 mmol/L) (9). Po podatkih iz anamneze je pred sprejemom v bolnišnico



prejemal naslednja zdravila:

- ramipril 2,5 mg tablete (1 tableta zjutraj) in indapamid 1,5 mg tablete (1 tableta zjutraj) za zdravljenje arterijske hipertenzije
- atorvastatin 40 mg tablete (1 tableta zvečer) za zdravljenje hiperlipidemije
- metformin 850 mg tablete (1 tableta 2x dnevno) in gliklazid 60 mg tablete (1 tableta zjutraj) za zdravljenje sladkorne bolezni tipa II
- naproksen 275 mg tablete zaradi bolečin v križu (brez recepta, po potrebi)

V bolnišnici so bolnika hidrirali z infuzijsko raztopino 0,9% NaCl, uvedli so intravensko infuzijo insulina in glukoze, furosemid (40 mg 2x dnevno) in amlodipin (10 mg 1x dnevno). Ukinjena sta bila naproksen in indapamid, začasno so bili ukinjeni tudi ramipril, metformin in gliklazid. Bolnik je bil po 14 dneh odpuščen iz bolnišnice. Ob odpustu so bili predpisani ramipril, atorvastatin, metformin in gliklazid v enakih odmerkih kot pred sprejemom v bolnišnico ter amlodipin v enakem odmerku kot v bolnišnici.

## DISKUSIJA

### DEFINICIJA AKUTNE LEDVIČNE ODPOVEDI

Akutna ledvična odpoved (ALO) je diagnosticirana, kadar se izločevalna funkcija ledvic hitro, v roku nekaj ur do nekaj dni, pomembno poslabša. Največkrat posledično pride do akumulacije vode in metabolitov (1). Serumske koncentracije sečnine se povečujejo za 3,3-6,6 mmol/L/dan, serumske koncentracije kreatinina pa za 44-88 μmol/L/dan (2). Količina izločenega seča je pogosto zmanjšana (2). Gre za resno stanje, stopnja smrtnosti pri ALO je odvisna od vzroka in sočasne odpovedi drugih organov (1).

### DEJAVNIKI TVEGANJA IN VZROKI ZA ALO

Dejavniki tveganja in neposredni vzroki za ALO so številni, v grobem pa jih lahko razdelimo na 3 skupine:

- **prerenalne** (funkcijske): stanja, ki vplivajo na ledvično hemodinamiko in zmanjšujejo perfuzijo ledvic
- **renalne** (intrinzične): stanja, ki vplivajo na dotok krvi (kisika in hranil) v ledvica ali na filtracijsko kapaciteto ledvic
- **post-renalne**: stanja, ki povzročajo obstrukcijo zbiralnega sistema in izvodil (1, 2).

Preglednica 1 prikazuje najpogostejše dejavnike tveganja in vzroke ALO.

### ALI STE VEDELI?

Zdravljenje z NSAID (ali acetilsalicilno kislino, tudi v antiagregacijskem odmerku) sočasno s kombinacijo diuretika in ACE-inhibitorja (t.i. »Triple Whammy«) lahko predstavlja nevarnost za akutno ledvično odpoved, zlasti pri bolnikih s pridruženimi dejavniki tveganja.

Pri bolniku so bili prisotni dejavniki tveganja za ALO – sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija, visoka starost in jemanje določenih zdravil – antihipertenzivi, diuretiki ter ob zadnjem obisku lekarne tudi NSAID.

### KLINIČNI ZNAKI IN SIMPTOMI ALO

Klinični znaki in simptomi ALO so pogosto nespecifični. Bolnik lahko ima znake hip- ali hipervolemije, odvisno od osnovnega vzroka, poteka bolezni in predhodnega zdravljenja (1). Za hipovolemijo so značilni posturalna hipotenzija, tahikardija, zmanjšana elastičnost kože, suhost sluznic in hladne okončine, oligurija (zmanjšano izločanje urina – 200-400 mL v 24 urah). Povišane so vrednosti serumskih koncentracij kreatinina, sečnine, kalija in vodikovih ionov (acidoza) (1). V akutnih stanjih serumski kreatinin sicer ni zanesljiv za oceno ledvične funkcije, okvara je namreč lahko resnejša kot bi sklepali iz same vrednosti kreatinina (1). Pri bolnikih z ohranjenim normalnim vnosom tekočin lahko pride do znakov hipervolemije, kot so edemi in zatekanje gležnjev, oteženo dihanje, pljučni poki in pridobitev telesne teže (1). Ob povišanem nivoju sečnine se lahko pojavijo znaki uremije – slabost, bruhanje, neješčnost, utrujenost, pomanjkanje sape, srbečica, slab spanec, pomanjkanje koncentracije, poslabšane stopnje zavesti in nemirne noge (zlasti ponoči). Možne so gastrointestinalne krvavitve, ki so poleg sepse najpogostejši vzrok smrti bolnikov z ALO.

Bolnik je imel ob obisku v lekarni številne simptome ALO, od nespecifičnih – slabost, izguba apetita, splošna oslabelost, zmedenost (najverjetneje posledice uremije), do specifičnih, kot sta zatekanje gležnjev in oligurija. Povišane vrednosti serumskega kreatinina, sečnine in kalija ter znižane vrednosti natrija, ki so se pokazale ob sprejemu v bolnišnico, so značilne za ALO.

### NESTEROIDNA PROTIVNETNA ZDRAVILA IN ALO

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) so pogosto spregledani vzrok ALO (8). To velja tudi za acetilsalicil-

Preglednica 1: Pogostejši dejavniki tveganja in vzroki akutne ledvične odpovedi (1, 2, 3)

PRE-RENALNI	RENALNI	POST-RENALNI
<b>hipovolemija:</b> krvavitev, opekline, driska, bruhanje, čezmerno potenje, prekomerno ledvično izločanje tekočin (npr. nepravilna raba diuretikov, osmotska diureza ob sladkorni bolezni), izgube v tretji prostor (pankreatitis, hipoalbuminemija)	huda ishemija (veliki operativni posegi, poškodbe, hude hipovolemije, neobvladljiva sepsa, opekline, hepatorenalni sindrom), zdravila (NSAID, paracetamol, aciklovir, aminoglikozidi, vankomicin, amfotericin, ciklosporin, takrolimus, nekateri citostatiki), rentgenska kontrastna sredstva, rabdomioliza, multipli mielom, hiperurikemija, hiperoksalurija  ... lahko povzročijo akutno tubulno nekrozo	<b>obstrukcija votlega sistema sečil:</b> sečni kamni, benigna hipertrofija prostate, karcinom, zdravila (kalcij, aciklovir, metotreksat)
<b>zmanjšan minutni volumen srca:</b> akutni miokardni infarkt, srčno popuščanje, boleznj zaklop, hipotenzija, operacije, pljučna hipertenzija, pljučni embolizmi, aterosklerotična bolezen perifernega žilja	... lahko povzročijo akutno tubulno nekrozo	
<b>sistemska dilatacija:</b> sepsa, anafilaksija, zdravila (antihipertenzivi, anestetiki)	infekcije, avtoimuni glomerulonefritis, sladkorna bolezen, hipertenzija, zdravila (alopurinol, NSAID, penicilini, cefalosporini, sulfonamidi, kinoloni, rifampicin, izoniazid, aminosalicilati, azatioprin, tiazidi, furosemid, fenitoin)	
<b>konstrukcija aferentne arteriole:</b> sepsa, hiperkalcemija, jetrna bolezen, zdravila (noradrenalin, ergotamin)	... lahko povzročijo glomerulonefritis, vaskulitis ali tubulointersticijski nefritis	
<b>dilatacija eferentne arteriole:</b> zdravila (ACE-inhibitorji, AT II antagonisti)	boleznj velikih ledvičnih žil	
starost		

no kislino (ASA) v nizkem (antiagregacijskem) odmerku (8). NSAID manj vplivajo na ledvično funkcijo pri zdravih ljudeh, pomemben pa je vpliv pri stanjih, pri katerih je ledvični krvni obtok odvisen od produkcije vazodilatatornih prostaglandinov – npr. pri cirozi, srčnem popuščanju, obstoječi ledvični bolezni, dehidraciji, izgubi krvi ipd (5, 6, 7). Akutna ledvična bolezen se običajno pojavi po 3-7 dneh, tveganje pa ostane povišano tudi do 45 dni od začetka zdravljenja z NSAID (3, 11). Pojavijo se lahko otekline, arterijska hipertenzija ali kongestivno srčno popuščanje. Značilno je povišanje serumske koncentracije kreatinina, hiponatremija, hiperkaliemija in blaga proteinurija (11). Obsežnejša farmakoepidemiološka raziskava NSAID je pokazala, da je tveganje za ALO največje ob jemanju acetilsalicilne kisline v visokem odmerku (>400 mg/dan). Večje tveganje za ALO so imeli bolniki, ki so sočasno jemali več NSAID, in tisti, ki so menjavali različne učinkovine (3, 6). Selektivni inhibitorji ciklooksigenaze 2 imajo podobne reno-vaskularne učinke in nefrotoksični potencial kot neselektivni NSAID (3, 7).

#### ALI STE VEDELI?

Paracetamol je z vidika preprečevanja ledvičnih zapletov pri bolnikih, ki prejemajo ACE-inhibitor in diuretik, za terapijo bolečine primernejši od NSAID. Vendar je tudi paracetamol, še posebej njegova redna raba v višjih odmerkih ali raba ob sočasnem jemanju acetilsalicilne kisline, lahko nefrotoksičen.

#### »TRIPLE WHAMMY« (TRISTRANSKA GROŽNJA)

Zdravljenju z NSAID (ali ASA v nizkem odmerku) sočasno s kombinacijo diuretika in ACE-inhibitorja pravimo tudi »Triple Whammy« (kar bi lahko prevedli kot »tristranska grožnja«). Omenjena kombinacija je predvsem lahko problematična pri bolnikih s pridruženimi dejavniki tveganja za ALO (Preglednica 1).

Ob prejetanju diuretika katerekoli skupine je prekrvljenost ledvic zmanjšana, zato so za ohranitev primerne ledvične funkcije potrebni kompenzacijski mehanizmi. Pri prvem mehanizmu gre za vazokonstrukcijo eferentne arteriole, ki jo spodbuja angiotenzin II. Ob jemanju ACE inhibitorjev (ali zaviralcev receptorjev za angiotenzin II – AT



II antagonistov) je nastajanje angiotenzina II zmanjšano (8). Drugi kompenzacijski mehanizem predstavlja dilatacija aferentne arteriole, ki jo spodbujajo prostaglandini, s čimer se poveča dotok krvi v glomerule (8). Ob jemanju NSAID je tudi ta mehanizem lahko okvarjen (6). Tako lahko pride do reverzibilne ledvične ishemije, zmanjšanja znotrajglomerulnega pritiska in posledične ALO (7).

### ALI STE VEDELI?

Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo ACE-inhibitor in NSAID, je pri bolnikih z dejavniki tveganja za akutno ledvično odpoved kot dodatno zdravljenje arterijske hipertenzije namesto diuretika primernejši predpis kalcijevega antagonista dihidropiridinskega tipa.

### UKREPI V LEKARNI

Pri terapiji z ACE-inhibitorjem, diuretikom in NSAID (ali ASA v antiagregacijskem odmerku) je pomembno pomisliti na nevarnost ALO. Pri kliničnem primeru bolnika s pridruženimi dejavniki tveganja je ob pričetku jemanja NSAID po lastni presoji prišlo do ALO. Zaplet bi lahko preprečili z napotitvijo bolnika k zdravniku pred izdajo NSAID (v tem primeru naproksena), za kar bi bila potrebna ustrežna obravnava bolnika ob izdaji brez recepta. V navedenem primeru je bilo ob naslednjem obisku bolnika v lekarni ključno prepoznati simptome ALO in bolnika nemudoma napotiti k zdravniku. V nasprotnem primeru bi se njegovo stanje po vsej verjetnosti hitro poslabševalo, zdravljenje ALO pa bi lahko bilo bistveno manj uspešno, izid bi lahko bil tudi smrten.

Za terapijo bolečine je v primerih sočasnega jemanja ACE-inhibitorja in diuretika ustrežnejši paracetamol, pri hujših bolečinah pa je primernejši tramadol ali kratkotrajno močni opioid (8). Takemu bolniku torej lahko brez recepta izdamo paracetamol, ob neustrezni učinkovitosti pa ga napotimo k zdravniku. Kljub temu velja opozoriti na možen pojav nekroze celic ledvičnih tubulov po jemanju paracetamola (2, 12). Redna raba paracetamola v višjih odmerkih lahko povzroči poslabšanje obstoječe ledvične bolezni (2). Sočasna uporaba paracetamola in ASA je potencialno bolj nefrotoksična, zato je v tem primeru potrebna previdnost (18). Bolniki naj v izogib kronični ledvični bolezni uporabljajo najmanjše odmerke paracetamola, ki še zagotavljajo ustrežno analgezijo, se izogibajo različnim kombiniranim pripravkom in ohranjajo ustrezen vnos tekočin (17).

Kadar je uporaba NSAID neizogibna, so primernejši tisti s krajšo razpolovno dobo, npr. ibuprofen ( $t_{1/2}$  2 uri) ali ketoprofen ( $t_{1/2}$  2 uri) (8, 13, 14). NSAID z dolgo razpolovno dobo, kot sta naproksen ( $t_{1/2}$  12-15 ur) ali meloksikam ( $t_{1/2}$  13-25 ur), niso optimalna izbira (15, 16).

### UKREPI V BOLNIŠNICI

Za zdravljenje ALO so bistveni uravnava in nadzor tekočinske bilance in elektrolitskega ravnovesja, po potrebi srčna podpora z inotropi in prehranska podpora ter ukinitvev nefrotoksičnih zdravil (1, 2, 3). V primeru jemanja ACE-inhibitorja se priporoča začasna ukinitvev, zdravilo pa se lahko ponovno uvede, ko je bolnik hemodinamsko stabilen in ustrezno hidriran (3). AT II antagonisti pri takem bolniku niso ustrežna alternativa ACE-inhibitorjem zaradi podobnih mehanizmov in učinkov na ledvica (3).

Če je pri bolniku z arterijsko hipertenzijo, ki prejema terapijo z ACE-inhibitorjem, diuretikom in NSAID, to mogoče (glede na pridružene bolezni), se svetuje zamenjava diuretika za kalcijev antagonist dihidropiridinskega tipa. NSAID namreč lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek diuretikov, ne zmanjšujejo pa antihipertenzivnega učinka kalcijevih antagonistov. Poleg tega dihidropiridinski kalcijevi antagonisti povzročajo dilatacijo aferentne arteriole v ledvicah – učinek, nasproten delovanju NSAID (8, 11). Pri bolnikih, ki sočasno z NSAID prejemajo ACE-inhibitor, AT II-antagonist in/ali diuretik, se priporoča tedenska kontrola vrednosti serumskega kreatinina in kalija vsaj prvih nekaj tednov (8).

V navedenem primeru so bolniku v bolnišnici ukinili naproksen, začasno so bili ukinjeni tudi ramipril, metformin in gliklazid. Namesto indapamida je bil uveden amlodipin. Bolnik je bil ustrezno hidriran, predpisan je bil furosemid (diuretiki Henleyeve zanke so potrebni v primeru hipervolemije ali prisotnih edemov, dokler se ledvična funkcija ne popravi) ter infuzija insulina in glukoze (zdravljenje hiperkalemije – s kotransportom glukoze pride do redistribucije kalija v celice) (10, 19).

### LITERATURA

1. Marriott J, Smith S. Acute renal failure. In: Walker R, Whittlesea C. *Clinical pharmacy and therapeutics*, 4th ed., 2008: 250-263.
2. Akutna odpoved ledvic. V: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. *Interna medicina*, 3. izdaja, 2005: 1054-1061.
3. Munar MY, Brophy DF. Acute Kidney Injury. In: Koda-Kimble & Young's *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*, 10th ed. 2013: 743-763.
4. Analgetična nefropatija. V: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. *Interna medicina*, 3. izdaja, 2005: 1019-1021.
5. *The Kidney*. In: Rang HP, Dale MM. *Pharmacology*, 6th ed. 2007:

- Ch. 24, 368-384.
6. Lafrance JP, Miller DR. *Selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute kidney injury.* *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009; 18 (10): 923-931.
  7. Uptodate. <http://www.uptodate.com/contents/nsaids-acute-kidney-injury-acute-renal-failure>. Dostop 15-08-2014.
  8. PL Detail-Dokument, The »Triple Whammy.« *Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter.* April 2013.
  9. Klinični inštitut za klinično kemijo in biokemijo. <http://www.kikkb.si/> Dostop 12-09-2014.
  10. Hiperkaliemija. V: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. *Interna medicina*, 3. izdaja, 2005: 969-970.
  11. Ledvice in nesteroidni antirevmatiki. V: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. *Interna medicina*, 3. izdaja, 2005: 1021-1023.
  12. Harmful effects of drugs. In: Rang HP, Dale MM. *Pharmacology*, 6th ed. 2007. Ch. 53, 751-763.
  13. SPC Brufen 200 mg, 400 mg, 600 mg filmsko obložene tablete (datum zadnje revizije 12.1.2012).
  14. SPC Ketonol 50 mg trde kapsule, 100 mg filmsko obložene tablete (datum zadnje revizije 5.12.2012).
  15. SPC Nalgesin S 275 mg filmsko obložene tablete (datum zadnje revizije 15.1.2014).
  16. SPC Movalis 15 mg tablete (datum zadnje revizije 7.11.2013).
  17. Mason DL, Assimon MM. *Chronic Kidney Disease.* In: Koda-Kimble & Young's *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*, 10th ed. 2013: 764-796.
  18. Analgetična nefropatija. V: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. *Interna medicina*, 3. izdaja, 2005: 1019-1021.
  19. NICE clinical guideline 169: *Acute kidney injury.* Izdano: Avgust 2013, National Institute for Health and Care Excellence.

