

Nerkowe działania niepożądane związane ze stosowaniem NLPZ

Renal adverse effects associated with NSAID therapy

Michał Szymański¹, Katarzyna Korzeniowska², Anna Jabłecka²

¹ Samodzielny Publiczny Szpital dla Nerwowo i Psychicznie Chorych w Międzyrzeczu

² Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Powszechne i często niekontrolowane stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) może prowadzić do występowania działań niepożądanych. Oprócz szkodliwego ich działania na układ pokarmowy, leki te powodują również zaburzenia czynności nerek oraz mogą działać nefrotoksycznie. NLPZ stanowią stosunkowo bezpieczną grupę leków, jakkolwiek bezrefleksyjne stosowanie ich u pacjentów z hipowolemią, nefropatią cukrzycową, chorobami układu sercowo-naczyniowego, u osób starszych czy stosujących już inne działające potencjalnie nefrotoksycznie leki, może prowadzić do nerkowych i ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Uważa się, że stosowanie NLPZ u takich pacjentów może powodować hiponatremię, hiperkalemię, obrzęki obwodowe, kwasicę czy podwyższenie ciśnienia tętniczego. Dodatkowym czynnikiem ryzyka zaburzeń czynności nerek indukowanym NLPZ jest przewlekła farmakoterapia lekami kardiologicznymi takimi jak: inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (I-ACE), blokery receptorów angiotensynowych (ARB) czy diuretyki. NLPZ powodują również ostre i przewlekłe śródmiąższowe uszkodzenie nerek na drodze reakcji immunologicznych. Niniejsza praca przedstawia analizy nerkowych działań niepożądanych wywołanych NLPZ wraz z ich klinicznymi następstwami. (*Farm Współ* 2014; 7: 1-9)

Słowa kluczowe: NLPZ, nerkowe działania niepożądane

Summary

The widespread and often uncontrolled use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) may lead to adverse effects. In addition to their harmful to the digestive system action, these drugs also cause renal dysfunction and may be potentially nephrotoxic. NSAIDs are relatively safe group of drugs, although their thoughtless use in patients with hypovolemia, diabetic nephropathy, cardiovascular diseases, in the elderly or in patients already using other potentially nephrotoxic agents, can lead to renal and systemic adverse effects. It is believed that the use of NSAIDs in these patients may cause hyponatremia, hyperkalemia, peripheral edema, acidosis, or increased blood pressure. An additional risk factor for renal dysfunction induced by NSAIDs is chronic pharmacotherapy with cardiac drugs such as angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-I), angiotensin receptor blockers (ARBs), or diuretics. NSAIDs also cause acute and chronic interstitial kidney damage by immune reactions. This paper presents the analysis of renal adverse effects induced by NSAIDs and their clinical consequences. (*Farm Współ* 2014; 7: 1-9)

Keywords: NSAIDs, renal adverse reaction

Wstęp

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) od wielu lat należą do jednych z najpowszechniej stosowanych leków na całym świecie [1,2].

Stale rosnąca liczba pacjentów zażywających te leki skłania do analizy problemu bezpieczeństwa ich stosowania. Wzrost sprzedaży środków przeciwbólowych bez wiedzy i kontroli lekarza oraz ich szerszy dostęp na

rynku pozaaptecznym może prowadzić do częstszego występowania działań niepożądanych. Szacuje się, że prawie jedna trzecia ogółu populacji stosuje NLPZ kupowane jako leki OTC (over the counter) [3], z czego zdecydowaną większość stanowią ludzie w wieku podeszłym [4].

W ostatnich latach, w społeczeństwie krajów rozwiniętych narasta zjawisko urbanizacji, któremu towarzyszy starzenie się populacji i zmniejszenia aktywności fizycznej. Przyczynia się to do wzrostu częstości występowania chorób takich jak cukrzyca, zespoły sercowo-naczyniowe, otyłość czy nadciśnienie tętnicze [5]. U osób takich obserwuje się również zmienioną aktywność funkcji nerek [6,7]. Dlatego też stosowanie NLPZ w tej grupie chorych może pogłębić dysfunkcję tego narządu [8].

Na powikłania polekowe związane ze stosowaniem NLPZ najbardziej narażone są osoby starsze, co wynika z występującej w tej populacji wielochorobowości, polipragmatyzacji i wielolekowości [9,10]. Opublikowane w 2011 roku dane Głównego Urzędu Statystycznego informują, że w Polsce u jednej osoby starszej diagnozuje się średnio 3,3 chorób przewlekłych, a liczba stosowanych w tej populacji leków wynosi średnio 4,8 leków w starości wczesnej (między 65 a 79 rokiem życia) i rośnie do 5,5 leków u pacjentów powyżej 79 lat – w starości późnej [11,12].

Innym istotnym problemem klinicznym jest powszechność stosowania NLPZ u dzieci, celem obniżenia temperatury bez monitorowania poziomu ich nawodnienia, co może także powodować ostrą niewydolność nerek [13-15].

Wpływ prostaglandyn na funkcjonowanie nerek

Prostaglandyny (PG) odpowiadają za prawidłowy nerkowy przepływ krwi (RBF – Renal Blood Flow) i przesączanie kłębuszkowe (GRF – Glomerular Filtration Rate), zwłaszcza w stanie utraty objętości płynów. Lokalnie syntetyzowane prostacykliny (PGI_2) oraz prostaglandyny E i D (PGE_2 , PGD_2) powodują rozszerzenie naczyń, osłabienie oporu naczyniowego oraz zwiększenie perfuzji i redystrybucję przepływu krwi z kory nerek do nefronów leżących w części rdzeniowej nerki. Działanie rozkurczające prostaglandyn dotyczy również komórek mezangium znajdujących się w kłębuszkach nerkowych. PGE_2 odpowiadają za diurezę oraz natriurezę przez blokowanie transportu jonów sodu i chloru w grubszym wstępującym ramie-

niu pętli Henlego i kanalikach zbiorczych. Mechanizm indukowanej prostaglandynami natriurezy, prawdopodobnie polega na hamowaniu białek transportowych $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ typu 2 (NKCC2). Wiadomo też, że prostaglandyny antagonizują działanie hormonu antydiuretycznego – wazopresyny. Przyjęto, że wzrost syntezy prostaglandyn jest spowodowany uwolnieniem przez wazopresynę kinin. Podwyższony poziom prostaglandyn powoduje zahamowanie działania wazopresyny oraz zwiększa rdzeniowy przepływ krwi przez nerki, na zasadzie sprzężenia zwrotnego. Mechanizm ten wskazuje, że prostaglandyny stanowią istotny bufor w procesie absorpcji wody indukowanej przez wazopresynę. Wreszcie prostacykliny wraz z PGE_2 pełnią funkcję utrzymującą prawidłowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego (GRF).

W stanie zmniejszenia objętości płynów w łożysku naczyniowym przez układ renina-angiotensyna-aldosteron dochodzi do zwężenia naczyń nerkowych oraz wzrostu resorpcji jonów sodowych oraz chlorkowych. W tej sytuacji rolę prostaglandyn jest zrównoważenie tego procesu przez rozszerzenie naczyń i zapewnienie adekwatnej podaży krwi, co uniemożliwia pogorszenie czynności nerek. PGE_2 , PGD_2 i w mniejszym stopniu prostacykliny powodują rozszerzenie naczyń przez zmniejszenie uwolnienia norepinefryny. PGE_2 antagonizują działanie obkurczające angiotensyny II na tętniczki doprowadzające [16].

Retencja sodu, występująca średnio u 25% pacjentów leczonych NLPZ jest szczególnie widoczna u pacjentów z łagodną niewydolnością serca lub wątroby. Zmniejszone wydalanie sodu u pacjentów leczonych NLPZ może prowadzić do przyrostu masy ciała i obrzęków obwodowych. Efekt ten jest na tyle istotny, że może powodować klinicznie zaostrenie zastoinowej niewydolności serca [17].

Działania niepożądane wywołane podawaniem NLPZ są konsekwencją ich blokującego wpływu na syntezę prostaglandyn, co prowadzi do skurczu naczyń nerkowych. U osób z prawidłową podażą soli i wody stosowanie NLPZ nie powoduje redukcji GRF. W stanie hipoperfuzji NLPZ mogą powodować ostrą niewydolność nerek (ARF – acute renal failure) [18]. Dodatkowo NLPZ mogą odpowiadać za takie działanie niepożądane jak hiporeninemia i hipoadosteronizm, co wraz ze zmniejszonym przepływem w kanalikach zbiorczych powoduje hiperkalemię [19-21].

Zespoły chorobowe wywołane nefrotoksycznym działaniem NLPZ

Do najczęściej opisywanych w piśmiennictwie zespołów chorobowych wywołanych nerkowym działaniem niepożądanym NLPZ należą:

- ostra martwica cewek;
- śródmiąższowe zapalenie nerek (z zespołem nercycowym lub bez zespołu nercycowego);
- ostra niewydolność nerek;
- przewlekła niewydolność nerek;
- martwica brodawek nerkowych;
- bezobjawowa (przedkliniczna) dysfunkcja nerek [19].

Ostra martwica cewek nerkowych (acute tubular necrosis – ATN)

ATN spowodowana jest krytycznym niedokrwieniem albo działaniem substancji nefrotoksycznych, wywoływanych także przez NLPZ. Ostra martwica cewek, która jest zmianą odwracalną bardzo często prowadzi do przebiegającej w trzech fazach ostrej niewydolności nerek. Klinicznie ATN charakteryzuje początkowo oliguria (może dochodzić do anurii) z cechami ostrej mocznicy. Oliguria jest spowodowana blokadą światła cewek przez martwe komórki nabłonka cewek. Zmniejsza się przepływ i filtracja kłębuszkowa. Martwe komórki zostają usuwane przez makrofagi, co powoduje odblokowanie światła cewek i wielomocz (faza poliurii), który może doprowadzić nawet do odwodnienia. W trzeciej fazie objawy niewydolności ustępują. Dochodzi do odtworzenia prawidłowego nabłonka i powrotu do prawidłowej czynności nerek [20].

Ostre śródmiąższowe zapalenie nerek (acute interstitial nephritis – AIN)

NLPZ mogą wywołać reakcję immunologiczną nadwrażliwości typu IV skierowaną przeciwko komórkom cewek nerkowych. Symptomy AIN manifestują się w ciągu 2-40 dni od rozpoczęcia farmakoterapii. Ostre alergiczne śródmiąższowe zapalenie nerek indukowane lekami objawia się najczęściej gorączką, eozynofilią, wysypką skórą oraz hematurią, leukocyturią i nieznacznym białkomoczem. Opisywano również występowanie cech ostrej niewydolności nerek, oligurii, podwyższonego stężenia osoczowej kreatyniny oraz podwyższonego poziomu azotu pozabiałkowego we krwi [18]. W obrazie mikroskopowym śródmiąższu nerek obserwuje się naciek zapalny z eozynofiliów,

limfocytów, makrofagów. W cewkach dostrzegalne są cechy martwicy ogniskowej oraz minimalne zmiany w kłębuszkach nerkowych [22-24].

Ostra niewydolność nerek (acute renal failure – ARF)

Najczęściej spotykaną ostrą dysfunkcją nerkową jest tzw. ostra hemodynamiczna odwracalna niewydolność nerek.[19] Patomechanizm indukowanej NLPZ hemodynamicznej ARF jest złożony i obejmuje zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej.

Nerkowe PGE₂ zmniejszają resorpcję zwrotną jonów sodowych w grubszym wstępującym ramieniu pętli Henlego i w kanalikach zbiorczych. Proces ten jest istotny w stanie hipowolemii. NLPZ hamując produkcję prostaglandyn powodują retencję jonów sodowych [15,25].

Uważa się, że prostaglandyny mogą hamować działanie pobudzonej wazopresyną cyklazy adenylowej w komórkach nabłonkowych kanalików zbiorczych. Zmniejsza to poziom komórkowego cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP). Zwykle cAMP stymuluje funkcję białek transportowych NKCC2. W konsekwencji prostaglandyny wpływają na zależny od wazopresyny międzybłonowy transport wody na zasadzie sprzężenia zwrotnego. NLPZ znoszą działanie blokujące prostaglandyn na aktywność hormonu antydiuretycznego (ADH) i osłabiają wydalanie wody z organizmu. Zatrzymanie wody w organizmie wzmacnia rozwój hiponatremii oraz obwodowe obrzęki.

Kolejnym ważnym działaniem niepożądanym wywołanym przez NLPZ jest zaburzenie równowagi potasowej. Wydalanie z moczem potasu uzależnione jest od dwóch czynników: odpowiedniej podaży jonów sodu w kanalikach zbiorczych oraz od obecności aldosteronu. Jak opisano wyżej NLPZ zwiększając resorpcję jonów sodowych obniżają podaż jonów sodu w kanalikach dystalnych oraz zmniejszą produkcję prostaglandyn przez płamkę gęstą, co powoduje zmniejszenie uwalniania reniny. Zmniejszone stężenie reniny wpływa na zmniejszenie poziomu angiotensyny II, odpowiedzialnej za stymulację produkcji aldosteronu. Zmniejszona podaż jonów sodu w kanalikach dalszych oraz zmniejszona obecność aldosteronu prowadzi do hiperkalemii i kwasicy [21,26].

W przypadku spadku objętości płynów w łożysku nacyniowym, wyprodukowane w rdzeniu nerki PGE₂ chronią komórki ramienia wstępującego pętli Henlego przed niedokrwinnym uszkodzeniem oraz zmniej-

szają ich zapotrzebowanie energetyczne. Zastosowanie wówczas NLPZ może prowadzić do niedokrwiennego uszkodzenia rdzeniowych struktur nerki [21].

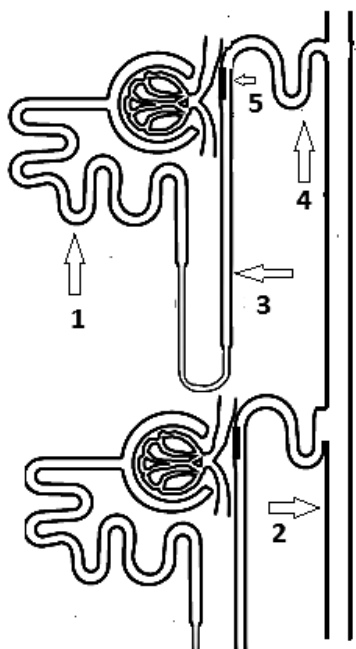
Klinicznie hemodynamiczna ARF objawia się wzrostem poziomu azotu mocznikowego we krwi (BUN – blood urea nitrogen), poza tym obserwuje się wzrost poziomu osoczowej kreatyniny i potasu, zmniejszenie produkcji mocznika oraz wzrost masy ciała. Zjawisko to jest odwracalne i ustaje w przeciągu około 24 godzin od zaprzestania podawania NLPZ. Kontynuowanie farmakoterapii może powodować ostre uszkodzenie nerek, które u niektórych pacjentów może prowadzić do ATN [18].

Do czynników ryzyka tego zespołu należą: zastoinowa niewydolność serca, marskość wątroby, klinicznie prezentowane choroby nerek jak tocząc czy przewlekła niewydolność nerek. Znaczenie ma również, wystąpienie którejkolwiek z cech predysponujących: zaawansowany wiek, miażdżycy naczyń wieńcowych, nadciśnienie, równoczesna terapia diuretykami [19,27-29].

Przewlekła niewydolność nerek (chronic renal failure CRF)

Przedawkowanie NLPZ bądź ich przewlekłe niekontrolowane stosowanie może powodować również przewlekłą niewydolność nerek. Patofizjologia tego zespołu nie została do końca poznana. Podejrzewa się, że CRF może być spowodowana przewlekłą martwicą brodawek albo przewlekłym śródmiąższowym zapaleniem nerek. Według danych piśmiennictwa wiadomo, że funkcja nerek nie zawsze jest odwracalna po przebyciu ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek (faza ostra przechodzi w przewlekłą). Wydaje się, że kluczowym czynnikiem inicjującym CRF jest wywołane przez NLPZ niedokrwienie części rdzeniowej nerki. Zahamowana synteza prostaglandyn powoduje zmniejszony rdzeniowy przepływ krwi i w konsekwencji – martwicę brodawek. Dodatkowym czynnikiem decydującym o CRF jest współistnienie nadciśnienia tętniczego [19].

Według danych literaturowych opisywano nefropatie poanalgetyczną, jako klasyczny przykład przewlekłego zapalenia śródmiąższowego. U pacjentów takich obserwuje się bóle głowy, nykturię, nadciśnienie



	Rola prostaglandyn w nefronie	Działanie niepożądane NLPZ na nefron	Skutek działania niepożądanego NLPZ
1	spadek resorpcji jonów Na ⁺	wzrost resorpcji jonów Na ⁺	retencja jonów Na ⁺
2	wzrost poziomu jonów Na ⁺ w kanalikach zbiorczych	spadek poziomu jonów Na ⁺ w kanalikach zbiorczych	zaburzenia równowagi sodowo-potasowej, hiperkalemia, kwasica
3	ochrona komórek grubszego ramienia wstępującego nefronu przed uszkodzeniem niedokrwinnym	zniesienie protekcyjnego wpływu prostaglandyn na komórki grubszego ramienia wstępującego nefronu	niedokrwienne uszkodzenie rdzeniowych struktur nerki, martwica brodawek nerkowych
4	hamowanie resorpcji wody w kanalikach dalszych i zbiorczych nefronu	wzmaganie resorpcji wody w kanalikach dalszych i zbiorczych nefronu	obrzęk
5	regulacja funkcji układu renina-angiotensyna-aldosteron	zmniejszenie wytwarzania reniny i aldosteronu	hipopreninemia oraz spadek poziomu aldosteronu

Rycina 1. Wpływ działania niepożądanego NLPZ na nefron
Figure 1. Side effects of NSAIDs on nephron

tętnicze i niedokrwistość, a w sytuacji zaawansowanej martwicy brodawek, hematurię. Poza tym ten rodzaj nefropatii zwiększa ryzyko rozwoju odmiedniczkowego zapalenia nerek. Późne zdiagnozowanie tego problemu może prowadzić do schyłkowej niewydolności nerek. W obrazie mikroskopowym widoczna jest martwica brodawek nerkowych z ich wapnieniem oraz zanik kanalików w części korowej i nacieki zapalne. Poza tym stwierdza się włóknienie oraz mikroangiopatie polegające na pogrubieniu błony podstawnej drobnych naczyń w brodawkach i pod nabłonkiem urotelialnym całego układu moczowego [22].

Nefrotoksyczność NLPZ w różnym okresie życia

Według danych piśmiennictwa, podawanie NLPZ może powodować zaburzenia nerek w każdym okresie życia.

Stosowanie indometacyny u kobiet w ciąży w celu zatrzymania przedwczesnych skurczów macicy powodowało u płodów wzrost osoczowej kreatyniny, skąpomocz, a czasem anurię ze skutkiem śmiertelnym [8].

Podobne działania niepożądane obserwowano u niemowląt, u których stosowano indometacynę w celu zamknięcia przewodu Botalla (*ductus arteriosus*). Zmniejszony GRF ustępował w ciągu 48 godzin od podania ostatniej dawki leku, natomiast skąpomocz utrzymywał się u noworodków nawet do dwóch tygodni po zakończeniu farmakoterapii [8].

U dzieci nefropatie wywołane stosowaniem NLPZ występują bardzo rzadko i są w większości przypadków odwracalne [8]. Zdarza się, że u małych dzieci z podwyższoną temperaturą ciała dochodzi do odwodnienia zwłaszcza, jeśli gorączka przebiega z wymiotami lub biegunką. Spadek objętości płynów w łożysku naczyniowym uruchamia układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) oraz uwalnianie amin katecholowych i substancji zwężających tętniczki nerkowe. Zwężenie tętniczek powoduje syntezę prostaglandyn, których zadaniem jest zapobieganie zbyt silnemu skurczowi tętniczek oraz zmniejszenie przednerkowego oporu naczyniowego. Próba obniżenia temperatury u odwodnionych dzieci przez podanie NLPZ może powodować zniesienie protekcyjnego działania prostaglandyn i uszkodzenie nerek. Postuluje się, by w przypadku gorączkujących dzieci z ryzykiem utraty płynów stosować zamiast NLPZ inne substancje obniżające temperaturę np. paracetamol. Zaleca się, także aby w przypadkach braku możliwości zastosowania paracetamolu odpowiednio nawadniać dziecko [30,31].

Krótkotrwałe i uzasadnione stosowanie NLPZ przez dorosłych pacjentów nie powoduje z reguły negatywnych zmian w obrębie nerek. Należy jednak pamiętać, że istnieje kilka czynników ryzyka zwiększających możliwość uszkodzenia tego narządu. Należą do nich:

- przewlekłe stosowanie NLPZ (przewlekła farmakoterapia reumatoidalnego zapalenia stawów, a także bólu związanego z chorobami zwyrodnieniowymi stawów lub kręgosłupa) [17];
- wiek (wraz z wiekiem GRF ulega obniżeniu, dlatego starsi pacjenci są bardziej narażeni na działania niepożądane) [33];
- istniejące już choroby nerek, w tym np. niezdiagnozowana cukrzyca z nefropatią [33];
- istniejące zespoły chorobowe predestynujące do wystąpienia nefropatii takie jak nadciśnienie tętnicze, miażdżycza naczyń, cukrzyca typu I i II, niewydolność serca [33];
- niekontrolowane przez lekarza stosowanie kilku NLPZ jednocześnie;
- jednoczesne stosowanie innych leków o potwierdzonym działaniu nefrotoksycznym lub potencjalnie nefrotoksycznych. [8,32,33].

Nerkowe działania niepożądane wywołane interakcjami NLPZ z innymi lekami

Obserwowany w ostatnim czasie wzrost zapadalności na choroby układu sercowo-naczyniowego u dorosłych powoduje zwiększone stosowanie takich leków jak beta-blokery, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę II (I-ACE), blokery receptorów angiotensynowych (ARB), diuretyki czy blokery kanału wapniowego. Jednocześnie zwiększona dostępność niesteroidowych leków przeciwzapalnych sprzedawanych bez recepty na rynku aptecznym oraz pozaaptecznym sprzyja możliwości interakcji między tymi lekami, co w efekcie prowadzi do niekorzystnego działania na nerki.

Podanie NLPZ pacjentowi stosującemu przewlekłe diuretyki może wywołać hipowolemię oraz zahamowanie rozszerzenia tętniczek doprowadzających w kłębuszkach nerkowych i zmniejszenie poziomu przesączania kłębuszkowego. Taki stan wywołuje ostrą niewydolność nerek [34,35]. Huerta i wsp. podają, że stosowanie NLPZ jednocześnie z diuretykami pętlowymi lub z tiazydami skutkuje zatrzymaniem jonów sodu w organizmie. Z drugiej strony podanie NLPZ u chorych stosujących diuretyki oszczędzające potas

może wywołać hiperkalemię jako efekt zmniejszenia przez NLPZ wydzielania reniny i aldosteronu [36].

Stosowanie NLPZ u pacjentów stosujących inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (I-ACE) i/lub blokerów receptorów angiotensynowych (ARB) powoduje, zwężenie tętniczek doprowadzających, co ma znaczenie u odwodnionych pacjentów.

Ho Kyung Song i wsp. wskazują, że stosowanie samych ARB u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym powoduje zmniejszenie obciążenia filtracji kłębuszkowej oraz zapewnia odpowiedni przepływ nerkowy. Z drugiej strony leki te mogą powodować redukcję eliminacji potasu z organizmu prowadząc do hiperkalemii [20].

Czteroletnie badania przeprowadzone w Anglii przez Tomlinson'a i wsp. dotyczące stosowania tylko I-ACE oraz ARB (bez NLPZ) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością układu sercowo-naczyniowego czy chorobą niedokrwienną serca wskazuje, że taka terapia powoduje wzrost hospitalizacji tych pacjentów z powodu ostrego polekowego uszkodzenia nerek. Podejrzewa się, że 15% wzrost zachorowań na ostre uszkodzenie nerek spowodowane jest stosowaniem I-ACE i ARB [36].

W przypadku chorych stosujących I-ACE i/lub ARB oraz diuretyki podanie dodatkowo NLPZ powoduje zmniejszenie napływu krwi do kłębuszków nerkowych. Jest to skutek działania diuretyków i NLPZ. Zmniejszony przepływ nie jest kompensowany działaniem układu RAA z powodu jego blokady przez I-ACE oraz ARB. Podwyższa to ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek.

Badając nerkowe działania niepożądane NLPZ u pacjentów stosujących jednocześnie I-ACE, ARB i diuretyki stwierdzono, że pojawienie się objawów ostrej niewydolności nerek występuje w pierwszych trzydziestu dniach od włączenia NLPZ [32].

Wprowadzając niesteroidowy lek przeciwbólny u chorych stosujących leki hipotensyjne należy ordynować możliwie najniższe skuteczne dawki NLPZ bez zmiany dawek leków p- nadciśnieniowych oraz informować pacjenta o konieczności odpowiedniego uzupełniania płynów. Dhanvijay i współ. zaleca stosowanie tzw. NLPZ oszczędzających nerki np. nabumeton [30].

Poprawa bezpieczeństwa stosowania NLPZ

Stosując leki przeciwbólne należy pamiętać, że okres półtrwania ($t_{0,5}$) NLPZ determinuje wpływ na nerki [30]. Wielu autorów uważa, że należy stoso-

wać NLPZ o możliwie jak najkrótszym $t_{0,5}$. Z drugiej strony należy podkreślić, że NLPZ o krótkim $t_{0,5}$ (np. ibuprofen) podawane wielokrotnie zdecydowanie szybciej osiągają stan stacjonarny w porównaniu z NLPZ o dłuższym $t_{0,5}$. Stąd też można by przypuszczać, że przy podaniu wielokrotnym (jednak nie przewlekłym) NLPZ o dłuższym $t_{0,5}$ dochodzi do obniżenia stężenia leku we krwi (w czasie pomiędzy podaniem dawek). Krótkotrwały spadek stężenia NLPZ może negatywnie wpływać na efekt kliniczny, ale zmniejsza istotnie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Podawanie odpowiednich dawek leków o krótkim $t_{0,5}$ u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia nerkowych działań niepożądanych może być zatem korzystne. Powoduje bowiem szybsze ustąpienie zdarzeń niepożądanych w porównaniu do NLPZ o dłuższym $t_{0,5}$ [19].

Poszukiwania NLPZ oszczędzających nerki spowodowało wprowadzenie na rynek farmaceutyczny takich leków jak sulindak czy nabumeton.

Podany doustnie sulindak ulega w wątrobie przekształceniu z sulfotlenku sulindaku do aktywnego siarczku. W nerkach dochodzi do inaktywacji siarczku sulindaku. Z tego też powodu uważa się, że jest to lek bezpieczny. Dotychczasowe doniesienia na temat bezpieczeństwa sulindaku nie są jednak tak oczywiste. Wiadomo tylko, że krótkotrwałe stosowanie sulindaku w dawkach terapeutycznych u osób z umiarkowaną niewydolnością nerek nie wpływa negatywnie na syntezę prostaglandyn nerkowych i w sposób odwracalny i nieznaczny zmienia funkcję nerek [19]. Z drugiej strony producenci preparatów zawierających sulindak, wśród kilkunastu działań niepożądanych wymieniają w kartach charakterystyk leków bolesne oddawanie moczu, krwinkomocz, białkomocz i niekiedy upośledzenie czynności nerek [37].

Podobnie nabumeton ulega przekształceniu w wątrobie do aktywnego metabolitu kwasu 6-metoksy-2-naftylooctowego (6-MNA). U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek obserwowano zwiększenie stężenia wolnej frakcji 6-MNA w osoczu. Zmuszało to klinicystów do obniżenia stosowanych dawek, a w przypadku znacznego zmniejszenia się klirensu kreatyniny, do odstawienia leku. Jak podają producenci preparatów zawierających nabumeton, zespół nercycowy czy niewydolność nerek obserwowana jest bardzo rzadko (<1/10000) [38].

Poprawę bezpieczeństwa w stosowaniu NLPZ upatrywano w selektywności blokady cyklooksygenazy 2 (COX-2). Jak wiadomo enzym COX-2 występuje

w nerkach i odpowiada w znacznym stopniu za syntezę nerkowych prostaglandyn. Dlatego też selektywność działania NLPZ, jakimi cechuje się rofekoksyb czy celekoksyb nie ma istotnego znaczenia dla poprawy bezpieczeństwa nerek. Opisywano porównywalne ryzyko nefrotoksyczności po stosowaniu selektywnych i nieselektywnych NLPZ [14].

Wczesna diagnostyka nerkowych działań niepożądanych NLPZ

Uszkodzenie nerek na drodze toksycznego działania leków można rozpoznać badając stężenie osoczowej kreatyniny, poziomu azotu mocznikowego, klirensu kreatyniny, GRF. Jednak nie wszystkie wymienione badania prawidłowo diagnozują stan nerek. Wzrost stężenia kreatyniny w surowicy może oznaczać pogorszenie czynności wydzielniczej nerek, jednak należy pamiętać, że wielkość dobowej syntezy tej substancji uzależniona jest od masy mięśniowej pacjenta. Stężenie osoczowej kreatyniny zwiększone jest u mężczyzn, zwłaszcza u sportowców spożywających kreatynę oraz u osób z dużą masą mięśniową. Niski poziom syntezy kreatyniny występuje u kobiet, osób szczupłych, wyniszczonych i starszych. Podwyższona kreatyninemia występuje dopiero w chwili spadku ilości czynnych nefronów o połowę. Badanie objętości osocza przesączonego w jednostce czasu przez błonę filtracyjną wszystkich nefronów, czyli GRF stanowi bardzo ważny parametr oceny funkcji nerek. Spadek liczby prawidłowo funkcjonujących nefronów koreluje ze spadkiem GRF [33].

We Francji zaleca się, aby u pacjentów, którym ordynuje się NLPZ i którzy stosują już I-ACE, ARB lub diuretyki badać stężenie osoczowej kreatyniny oraz poziom potasu przy pierwszym podaniu NLPZ oraz po trzech tygodniach od pierwszego podania leku przeciwbólowego [39].

Z danych piśmiennictwa wynika, że wczesne rozpoznanie uszkodzenia nerek wywołanych stosowaniem NLPZ jest możliwe przez oznaczenie stężenia:

- albuminy;
- transferyny;
- immunoglobuliny G;
- beta[2]mikroglobuliny;
- alfa[1]mikroglobuliny;
- cystatyny C;
- białka wiążące retinol;
- interleukiny;
- TNF;
- CSF [40].

Istotne jest, aby zlecona przez lekarza diagnostyka laboratoryjna poprzedzona była przeprowadzeniem wnikliwego wywiadu i oceną czy badany pacjent nie należy do opisanych wcześniej grup ryzyka polekowego uszkodzenia funkcji nerek.

Wnioski

Z danych piśmiennictwa wynika, że niesteroidowe leki przeciwzapalne stanowią stosunkowo bezpieczną grupę leków. Tylko w pewnych przypadkach leki te wywołują nerkowe działania niepożądane prowadzące do hiponatremii, hiperkalemii, obrzęków, kwasicy metabolicznej czy podwyższenia ciśnienia tętniczego krwi. NLPZ wykazują również działanie nefrotoksyczne opisane, jako ostre lub przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek spowodowane reakcją immunologiczną. Czynniki predestynującymi do ich wymienia są: spadek objętości osocza we krwi, wiek (ryzyko wystąpienia wzrasta z wiekiem), polifarmakoterapia (zwłaszcza z lekami działającymi nefrotoksycznie), współistnienie zaburzeń nerkowych lub innych chorób, których przebieg wtórnie uszkadza czynność nefronów (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca). Działania niepożądane wywołane stosowaniem NLPZ mają najczęściej charakter odwracalny. Należy podkreślić, że szeroki dostęp do tych leków, które dostępne są bez recepty nakłada na lekarzy i farmaceutów obowiązek informacji na temat zagrożeń, jakie wiążą się z niekontrolowanym stosowaniem NLPZ.

Znajomość profilu działań niepożądanych NLPZ, zwłaszcza u pacjentów stosujących przewlekłe inne leki, pozwala geriatrom, kardiologom, internistom czy lekarzom pierwszego kontaktu na prowadzenie racjonalnej farmakoterapii, unikanie możliwości wystąpienia reakcji niepożądanych, a w przypadku wystąpienia poanalgetycznej dysfunkcji nerek – wczesne zdiagnozowanie tego problemu.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji

✉ Michał Szymański

Apteka Szpitalna

SPS dla Nerwowo i Psychiczenie Chorych

w Międzyrzeczu

ul. Poznańska 109; 66-300 Międzyrzecz

☎ (+48 95) 742 87 61

✉ szymanski.ml@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Hudec R, Kriska M, Bozekova L, et al. Comparison of NSAID consumption in Slovakia, Finland and Norway. *Bratisl Lek Listy* 2008;109(8):370-3.
2. Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int* 2012;32(6):1491-502.
3. Koffeman AR, Valkhoff VE, Celik S, et al. High-risk use of over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based cross-sectional study. *Br J Gen Pract* 2014;64(621):191-8.
4. Neumann-Podczaska A, Wawrzczyk K, Wieczorowska-Tobis K. Zagrożenia sprawności funkcjonalnej osób starszych wynikające z samoleczenia lekami przeciwbólowymi. *Przegl Lek* 2012;69(10):773-6.
5. http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/L_podst_inf_o_rozwoju_dem_pl_do_2013.pdf
6. Lee SJ, Chung CW. Health behaviors and risk factors associated with chronic kidney disease in Korean patients with diabetes: the fourth Korean national health and nutritional examination survey. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)* 2014;8 (1):8-14.
7. Sicras MA, Navarro AR, Ibáñez NJ. Economic Impact of Heart Failure According to the Effects of Kidney Failure. *Rev Esp Cardiol* 2014 Jul 22. pii: S0300-8932(14)00257-7. doi: 10.1016/j.recesp.2014.02.023.
8. Musu M, Finco G, Antonucci R, et al. Acute nephrotoxicity of NSAID from foetus to the adult. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2011;15:1461-72.
9. Gnjdic D, Blyth FM, Le Couteur DG, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in older people: Prescribing patterns according to pain prevalence and adherence to clinical guidelines. *Pain* 2014;155(9):1814-20.
10. Taylor R Jr, Lemtouni S, Weiss K, et al. Pain Management in the Elderly: An FDA Safe Use Initiative Expert Panel's View on Preventable Harm Associated with NSAID Therapy. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2012;2012:196159. doi: 10.1155/2012/196159. Epub 2012 Feb 1.
11. Główny Urząd Statystyczny: Stan zdrowia ludności Polski z 2009 r. - [www: stat.gov.pl](http://www.stat.gov.pl)
12. Rajska-Neumann A, Wieczorowska-Tobis K, Mossakowska M i wsp. Farmako-terapia u osób starszych w Polsce. Mossakowska M, Więcek A, Błędowski P (red.). *PolSenior. Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce*. Poznań: Wyd. Med. Termedia; 2012.
13. Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2008;23(12):2159-73.
14. Misurac JM, Knoderer CA, Leiser JD, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are an important cause of acute kidney injury in children. *J Pediatr* 2013;162(6):1153-9.
15. Ulinski T, Guignon V, Dunan O, et al. Acute renal failure after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *European Journal of Pediatrics* 2004;63(3):148-50.
16. Burton DR, Theodore WP. Prostaglandins and the kidney - <http://www.uptodate.com/contents/chapter-6e-prostaglandins-and-the-kidney>
17. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013;15(Suppl 3):S2.
18. Bulak J. Analiza morfometryczna nasilenia włóknienia śródmiąższowego w różnych typach kłębuszkowych zapaleń nerek. *Rozprawa doktorska* 2013;8-10.
19. Ejaz P, Bhojani K, Joshi VR. NSAID and Kidney. *JAPI* 2004;4:632-40.
20. Ho KS, Yeon J, Jin WN, et al. Hyperkalemia from preoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs and angiotensin II receptor blockers in patients with nephropathy. *Korean J Anesthesiol* 2011;6(6):533-4.
21. Kim S, Joo KW. Electrolyte and acid-base disturbances associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Electrolyte and blood pressure* 2007;5:116-25.
22. Hałoń A. Zmiany cewkowo-śródmiaższowe w kłębuszkowych chorobach nerek. *Pol J Pathol* 2011;1:19-31.
23. Galesic K, Ljubanovic D, Bulimbasic S, et al. Minimal change disease and acute tubular necrosis caused by diclofenac. *Nephrology* 2008;13(1):87-8.
24. Vega J, Goecke H, Méndez GP, et al. Nephrotic syndrome and acute tubular necrosis due to meloxicam use. *Ren Fail* 2012;34(10):1344-7.
25. Krause I, Cleper R, Eisenstein B, et al. Acute renal failure, associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs in healthy children. *Pediatr Nephrol* 2005;20(9):1295-8.
26. Gheun-Ho K. Renal effect of prostaglandins and cyclooxygenase-2 inhibitors. *Electrolyte and blood pressure* 2008;6:35-41.
27. Kateros K, Doulgarakis C, Galanakos SP, et al. Analysis of kidney dysfunction in orthopaedic patients. *BMC Nephrol* 2012;3(13):101.
28. Fournier JP, Sommet A, Durrieu G, et al. French Network of Regional Pharmacovigilance Centres. More on the „Triple Whammy”: antihypertensive drugs, non-steroidal anti-inflammatory agents and acute kidney injury - a case/non-case study in the French pharmacovigilance database. *Ren Fail* 2014;36(7):1166-8.
29. Redondo-Pachon MD, Enriquez R, Sirvent AE, et al. Acute renal failure and severe thrombocytopenia associated with metamizole. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;25(1):121-5.
30. Dhanvijay P, Misra AK, Varma SK. Diclofenac induced acute renal failure in a decompensated elderly patient. *J Pharmacol Pharmacother* 2013;4(2):155-7.
31. Moghal NE, Hedge S, Eastham KM. Ibuprofen and acute renal failure in a toddler. *Arch Dis Child* 2004;89:276-7.

32. Marcum ZA, Hanlon JT. Recognizing the risks of chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use in older adults. *Ann. Longterm Care* 2010;18(9):24-7.
33. Stasiak-Paczkowska M. Ocena filtracji kłębuszkowej u pacjentów przyjmowanych do szpitala w trybie nagłym Rozprawa doktorska; 2013. str. 9-26.
34. Lapi F, Azoulay L, Yin H, et al. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 2013 Jan 8;346:e8525. doi: 10.1136/bmj.e8525.
35. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis* 2005;45(3):531-9.
36. Tomlinson LA, Abel GA, Chaundry AN, et al. ACE inhibitor and angiotensin receptor-II antagonist prescribing and hospital admissions with acute kidney injury: longitudinal ecological study. *Plos One* 2013;8(11):1-6.
37. Podlewski JK, Chwalibogowska-Podlewska A. *Leki współczesnej terapii* wydanie XVIII; 2007. str. 670-671.
38. Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego Nabuton VP 500 mg tabletki, Podmiot odpowiedzialny ICN Polfa Rzeszów S.A. 2008-09-04.
39. Fournier JP, Lapeyre-Mestre M, Sommet A, et al. Laboratory monitoring of patient treated with antihypertensive drug and newly exposed to non-steroidal anti-inflammatory drugs: cohort study. *Plos One* 2012;7(3):1-6.
40. Kim SY, Moon A. Drug-induced nephrotoxicity and its biomarkers. *Biomol Ther* 2012;20(3):268-72.