

Poliekové poškodenie obličiek s aspektom na nesteroidové antiflogistiká

Zoltán Varga, Milan Kriška, Veronika Slezáková

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave

Poliekové poškodenie obličiek predstavuje často diskutovaný, napriek tomu v každodennej medicínskej praxi v mnohých prípadoch podceňovaný problém. S nežiaducimi účinkami liečiv postihujúcich obličky sa stretávajú lekári viacerých špecializácií. Dôležitosť problému podčiarkuje veľký počet liečiv s nefrotoxickým potenciálom. Nesteroidové antiflogistiká patria medzi najčastejšie predpisované liekové skupiny, veľa prípravkov je dostupných bez lekárskeho predpisu. Liečivá patriace do tejto skupiny sa vyznačujú nezanedbateľným potenciálom spôsobiť poliekové poškodenie obličiek. Riziko je akcentované v prípade súčasného užívania iných liečiv schopných navodiť zhoršenie obličkových funkcií. Prítomnosť dehydratácie a ochorenia postihujúce obličky ďalej zvyšuje pravdepodobnosť poliekového poškodenia. Predpokladá sa, že adekvátna informovanosť pacientov a zdravotníckych pracovníkov o riziku a o možných spôsoboch jeho zníženia má potenciál významne redukovať výskyt nežiaducich účinkov. V našej práci sa snažíme poukázať na reálne nebezpečenstvo výskytu poliekového poškodenia obličiek počas farmakoterapie s dôrazom na nesteroidové antiflogistiká. Účelom je zvýšenie povedomia o dôležitosti zohľadnenia renálneho rizika liečiv pri preskripčnom rozhodovaní a pri poučení pacienta pri výdaji voľnopredajných liekov.

Kľúčové slová: poliekové poškodenie obličiek, nesteroidové antiflogistiká, nežiaduci účinok, zlyhanie obličiek, nefrotoxická.

Drug-induced renal injury with regard to non-steroidal anti-inflammatory drugs

Drug-induced renal injury represents a frequently discussed, yet, in clinical medicine, often underestimated problem. Physicians of various specializations encounter adverse drug reactions affecting the kidneys. The importance of the issue is underlined by the high number of drugs with nephrotoxic potential. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are among the most prescribed drug groups worldwide, with numerous preparations being available over the counter. Active substances belonging to this group have non-negligible potential to cause drug-induced renal injury. The risk is accentuated in the case of concomitant use of other drugs capable of inducing a worsening of kidney function. The presence of dehydration and diseases affecting the kidneys further increase the likelihood of drug-induced damage. Adequate awareness among patients and healthcare professionals of this risk and the possible ways of its reduction is assumed to have considerable potential to reduce the incidence of adverse drug reactions. The present paper aims to highlight the risk of drug-induced renal injury during pharmacotherapy with an emphasis on non-steroidal anti-inflammatory drugs. The purpose is to raise the awareness of the importance of taking into account the renal risk when prescribing a drug and educating patients while handing them an over-the-counter medication.

Key words: drug-induced renal injury, non-steroidal anti-inflammatory drugs, adverse effect, kidney failure, nephrotoxicity.

Klin Farmakol Farm 2012; 26(4): 166–170

Úvod

Poliekové poškodenie v podobe štruktúrného poškodenia obličiek alebo zhoršenia obličkových funkcií je veľmi často diskutovaný problém v každodennej klinickej praxi. Nejedná sa len o doménu nefrológie a toxikológie (1, 2), ale aj o dôležitý problém geriatrickej, ktorému sa venuje náležitá pozornosť v zahraničnej literatúre (3). Možnosť poliekového poškodenia vo forme zhoršenia obličkových funkcií musia mať na mysli aj lekári prvého kontaktu pri komplexnom prehodnocovaní terapeutického plánu, ktorý vychádza z odporúčanej preskripcie špecialistov, často s množstvom možných interakcií.

Z veľkého počtu liekových skupín s nefrotoxickým potenciálom je jednou z najčastejšie používaných skupina nesteroidových antiflogistik (NSA). Nesteroidové antiflogistiká dlhodobo patria medzi komerčne najúspešnejšie lieky z dôvodu zmiernenia rôznych typov bolesti. V rámci symptomatickej terapie sa využívajú aj

ich antiflogistické, antireumatické a antipyretické účinky. Posledné storočie im patrí celosvetový primát medzi liečivami s najväčšou spotrebou. Agresívna reklama orientovaná na voľnopredajné NSA prispieva k ich nadužívaniu pacientmi vo forme samoliečenia, čo sa často deje bez upovedomenia ošetrojúceho lekára (4).

Podľa publikovaných údajov až 6,5 % pacientov prijatých do nemocníc je hospitalizovaných z dôvodu poliekového poškodenia (5), z čoho značnú časť predstavuje porušenie obličkových funkcií. Predpokladá sa, že riziko výskytu nežiaducich účinkov (NÚ) u pacientov je významne redukovateľné, preto sa kontinuálne hľadajú efektívne stratégie na jeho zníženie. V našej práci sa snažíme poukázať na realitu rizika výskytu poliekového poškodenia obličiek počas farmakoterapie s dôrazom na nesteroidové antiflogistiká. Účelom je zvýšenie povedomia dôležitosti zohľadnenia renálneho rizika liečiv pri preskripčnom rozhodovaní v klinickej praxi a pri

poučení pacienta pri výdaji voľnopredajných liekov v lekárnach.

Nefrotoxická ako klinický problém

Vylučovanie obličkami patrí medzi prioritné cesty zbavovania sa organizmu cudzích látok, xenobiotík, medzi ktoré patria i liečivá. Nejedná sa vždy len o pasívny proces, ale o vzájomnú interakciu obličiek a liečiva na úrovni prietoku, glomerulárnej filtrácie, spätnej reabsorpcie a sekrécie liečiv tubulárnymi bunkami v jednotlivých častiach nefrónu. Komplexnosť interakcie medzi obličkami a nimi vylučovanými liečivami zvyšuje riziko poškodenia obličkových funkcií počas farmakoterapie. Veľký počet liečiv vylučovaných renálnou cestou spôsobuje, že v prípade poškodenia obličkových funkcií je prítomné vysoké riziko farmakokinetických liekových interakcií na úrovni exkrécie.

Poliekové poškodenie obličiek môže mať za následok širokú paletu rôznych manifestácií (tabuľka 1). Najzávažnejší prejav nefrotoxicity lie-

Tabuľka 1. Najčastejšie formy liekového poškodenia obličiek

Štrukturálne poškodenie obličiek	intersticiálna nefritída
	akútna tubulárna nekróza
Funkčné poruchy obličiek	zníženie glomerulárnej filtrácie, až zlyhanie obličiek
	retencia sodíka a vody s objemovým preťažením (edémy, riziko zlyhania srdca a zvýšenia artériového tlaku krvi)
	iontová dysbalancia

čiv je nezvratné anatomické poškodenie orgánu. Podstatne častejšie sa jedná o prechodné zníženie obličkových funkcií, ktoré je často asymptomatické, klinicky málo významné, odhaliteľné len laboratornými testami. Uvedené NÚ môžu byť vyvolané veľkým počtom rôznych liečiv. Tabuľka 2 znázorňuje vybrané liečivá s nefrotoxickým potenciálom.

O tom, či v priebehu terapie dôjde k poškodeniu obličiek rozhoduje súhra medzi vlastnosťami liečiva a faktorov zo strany pacienta. Pri predpisovaní potenciálne nefrotoxických liečiv je mimoriadne dôležité správne určenie rizika liekového poškodenia u jednotlivých pacientov. Potrebné informácie o vlastnostiach liečiv môžu lekári čerpať z veľkého počtu rôznych zdrojov, z ktorých treba predovšetkým vyzdvihnúť monografie zamerané na NÚ liečiv a monografie zhrňujúce výsledky relevantných farmakokinetických a farmakodynamických štúdií (6, 7, 8). Mimoriadne užitočné a v kli-

nickej praxi ľahko dostupné sú aj informácie z dokumentu Súhrnná informácia o lieku (Summary of product characteristics – SPC). SPC je dostupné online na stránkach www.sukl.sk a www.sukl.cz.

Určenie rizikovosti pacientov v klinickej praxi často sťažuje prítomnosť faktorov, ktoré môžu zvýšiť pravdepodobnosť liekového poškodenia:

- znížená glomerulárna filtrácia na začiatku terapie (napr. ako dôsledok choroby, vysokého veku),
- predchádzajúce poškodenie obličiek napr. artériovou hypertenziou, diabetes mellitus, infekciou, nefrolitiázou atď.,
- systémové ochorenia spojené so zníženou perfúziou obličiek, dehydratácia a šokové stavy,
- komedikácia ďalšími potenciálne nefrotoxickými liečivami,
- súčasne pôsobiaci exogénny toxín.

Osobitnú pozornosť si zaslúžia pacienti vo vyššom veku, u ktorých je prirodzene prítomná nižšia glomerulárna filtrácia, a ktorí často majú v anamnéze početné komorbidity s príslušnou farmakoterapiou. Problému sa komplexne venoval prof. Krajčík s kolektívom na stránkach časopisu Geriatria (9).

Z faktorov zvyšujúcich riziko nefrotoxického pôsobenia si zaslúži zvláštnu pozornosť nedostatočná hydratácia pacienta. Hlavne u starších ľudí je prítomné reálne riziko dehydratácie ako dôsledok kombinácie zníženého pocítovania smädu a užívania liečiv s potenciálom znížiť objem vody v organizme. Nebezpečenstvo závažnej dehydratácie je u týchto pacientov akcentované v letných horúčavách, ktoré často vyžadujú aj dočasnú úpravu terapeutického režimu (4, 10). Zoznam vybraných liečiv s potenciálom vyvolania dehydratácie obsahuje tabuľka 3.

Nefrotoxicita nesteroidových antiflogistík

Nesteroidové antiflogistiká patria medzi liečivá s najväčšou spotrebou. Účinky NSA sú širokospektrálne vďaka inhibícii dvoch izoformiem enzýmu cyklooxygenáza (COX-1 a 2) s následnou inhibíciou biosyntézy fyziologicky

Tabuľka 2. Vybrané liečivá s nefrotoxickým potenciálom

lieková skupina	liečivo	typ poškodenia	etiológia, poznámky
NSA	diklofenak, ibuprofen, celekoxib a iné	zníženie prekrvenia obličiek, narušené vylučovanie Na ⁺ , K ⁺ , intersticiálna nefritída, nekróza papily	inhibícia tvorby vazodilatačných prostaglandínov, imunologické mechanizmy, znížená tvorba renínu
Diuretiká	kľúčkové diuretiká, tiazidy	tubulointersticiálna nefritída	imunologická oneskorená alebo cytotoxická reakcia indukovaná liečivom, infiltrácia T-lymfocytov do drene obličiek (46)
ACE inhibítory	perindopril, trandolapril, ramipril a iné	retencia tekutín, zvýšenie plazmatickej koncentrácie urey a kreatinínu, hyperkaliemia	selektívna dilatácia odvodnej artérie v glomeruloch a z toho resultujúce zníženie intraglomerulárneho tlaku a glomerulárnej filtrácie, znížené vylučovanie aldosterónu
Antagonisty angiotenzinových receptorov AT1	telmisartan, losartan, valsartan a iné	ako ACEI	ako ACEI
Inhibítory renínu	aliskirén	ako ACEI	ako ACEI
Imunosupresíva a cytostatiká	cisplatina	tubulointersticiálna nefritída	selektívna akumulácia v bunkách proximálneho tubulu – indukcia apoptózy (40)
	ifosfamid	tubulointersticiálna nefritída	poškodenie väčšinou akútne a reverzibilné (41)
	gemcitabín	renálna insuficiencia spojená s mikroangiopatickou hemolytickou anémiou v rámci hemolyticko-uremického syndrómu alebo trombotickej trombocytopenickej purpury	
	metotrexát	intratubulárna obštrukcia v dôsledku precipitácie liečiva v tubuloch	nefrotoxicita je pozorovaná skôr pri vyšších dávkach, pri kyslom pH moču alebo dehydratácii pacienta (42)
	mitomycín c	renálna insuficiencia spojená s mikroangiopatickou hemolytickou anémiou v rámci hemolyticko-uremického syndrómu alebo trombotickej trombocytopenickej purpury	renálne zlyhanie reverzibilné za použitia plazmaferézy (43)
	cyklosporín A, takrolimus	zníženie glomerulárnej filtrácie, chronická intersticiálna nefritída	vazokonstrikcia aferentnej a eferentnej arterioly, znížená produkcia vazodilatačných a zvýšená produkcia vazokonstrikčných pôsobkov (44)
Rtg kontrastné látky – jódované	iopromid, iodixanol, ioversol	zníženie glomerulárnej filtrácie, akútna tubulárna nekróza	vazokonstrikcia aferentnej a eferentnej arterioly, ischémia drene, oxidačný stres a apoptóza (45)

Tabuľka 3. Vybrané liečivá s potenciálom vyvolania dehydratácie (upravené podľa 4)

Lieková skupina, liečivá	mechanizmus vzniku dehydratácie	poznámky
aminofylín, kofeín	zvýšenie diurézy prostredníctvom inhibície fosfodiesterázy	individuálne rozdiely v diuretickom účinku
laxatíva	strata vody stolicou	
ACEI	blokujú pocit smädu	najväčšie riziko pri kombinácii s CHTZ
blokátory angiotenzínových receptorov	blokujú pocit smädu	najväčšie riziko pri kombinácii s CHTZ
amlodipín, felodipín		zistené na základe analýzy databáz nežiaducich účinkov
diuretiká	zvýšenie diurézy mechanizmom vlastným pre jednotlivé skupiny diuretik	

Tabuľka 4. Delenie nesteroidových antiflogistík podľa selektivity voči izoformám cyklooxygenázy (upravené podľa 28)

Neselektívne inhibitory COX-1 a COX-2:	kys. acetylsalicylová, ibuprofen, diklofenak, ketoprofen, tiaprofen, indometacín, naproxen a ďalšie
Preferenčné COX-2 inhibitory:	meloxicam, nimesulid, etodolak a ďalšie
Selektívne COX-2 inhibitory:	celecoxib, rofekoxib, etorikoxib, valdecoxib a ďalšie

dôležitých prostanoidov. V stupni selektivity blokády izoformami enzýmu sú prítomné veľké rozdiely medzi liečivami zo skupiny NSA (tabuľka 4) (11).

Produkty cyklooxygenázy zohrávajú v obličkách dôležitú úlohu. PGE_2 a PGI_2 pôsobia na renálne cievy vazodilatačne. Intrarenálna infúzia uvedených prostanoidov vedie k zvýšenej perfúzií orgánu. Prostaglandín E_2 (PGE_2) a prostacyklín (PGI_2) majú aj natriuretické vlastnosti. Ich úloha spočíva vo zvýšení prietoku cez glomerulus a vo zvýšení glomerulárnej filtrácie. Nemenej dôležitá je aj priama stimulácia vylučovania renínu prostanoidmi (12).

Výsledky experimentov nasvedčujú tomu, že COX-1 a ňou produkovaný PGE_2 hrá dôležitú úlohu v regulácii glomerulárnej filtrácie a perfúzie orgánu, kým prostredníctvom COX-2 produkovaný PGI_2 je jedným z regulátorov renín-angiotenzín-aldosterónového systému a vylučovania sodíka a vody (13). Z rozdielných fyziologických úloh izoformami enzýmu vyplývajú odlišnosti v spektre nežiaducich účinkov ich blokády. Môžeme predpokladať nižšiu redukciu perfúzie, glomerulárnej filtrácie a z toho rezultujú aj zníženú incidenciu renálnej insuficiencie v prípade preferenčných a selektívnych inhibítorov COX-2. Túto hypotézu potvrdzujú aj výsledky niektorých klinických štúdií (14, 15, 16). Vyššia bezpečnosť koxibov v porovnaní s neselektívnymi NSA zmizla za súčasnej prítomnosti dvoch rizikových faktorov vzniku renálnych NÚ (17). Na druhej strane, inhibícia COX-2 môže mať za následok retenciu solí a vody. Riziko z toho rezultujúceho zvýšeného výskytu periférnych edémov a hypertenzie bolo potvrdené klinickými štúdiami (18). Supresia uvoľňovania renínu prináša riziko hyperkalémie, hlavne pri súčasnom podávaní iných liečiv interferujúcich s vylučovaním draslíka (19).

Vazodilatačné pôsobenie prostanoidov je nenahraditeľné pri prítomnosti porúch alterujúcich renálnu perfúziu. Indometacín v jednej štúdii významne znížil glomerulárnu filtráciu u pacientov s ochoreniami ako pečeneňová cirhóza s ascitom, zlyhanie srdca či nefrotický syndróm (20). Podobný účinok môžeme predpokladať aj v prípade ostatných NSA s dostatočným inhibičným účinkom na COX-1. Okrem zníženia glomerulárnej filtrácie nedostatočná perfúzia ohrozuje obličkový parenchým aj nedostatočným prísunom kyslíka.

V klinickej praxi sa incidencia NÚ postihujúcich obličky pohybuje okolo 18%, vážne prípady s jednoznačnou symptomatológiou sa vyskytujú u 1% pacientov (21). Funkčné zlyhanie obličiek navodené NSA býva v počiatočnom štádiu reverzibilné. Riziko tohto nežiaduceho účinku sa výrazne zvýši pri kombinácii NSA s inhibítorom angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI) alebo s blokátorom receptorov AT1 (losartan, irbesartan, telmisartan a ďalšie) (7). Stav býva zvrtný, ak sa včas vynechajú z terapeutickej schémy interagujúce lieky. Podávanie NSA môže byť spojené so zvýšeným rizikom aj u ľudí s nedostatočnou hydrataciou. Varujúcim príkladom zo zahraničných zdrojov sú správy o vážnom poškodení obličiek u atlétov po neuváženom používaní NSA. Ak je atlét dehydratovaný, užívanie NSA môže viesť k zlyhaniu obličiek (22). Napriek tomu, športovci často používajú analgetiká pred alebo počas náročnej športovej aktivity z dôvodu prevencie bolesti svalov (23).

Zriedkavá komplikácia liečby liečivami zo skupiny NSA je intersticiálna nefritída alebo nekróza papily, známa hlavne po fenacetíne (najčastejšie po dlhodobom podávaní v podobe analgetických zmesí) (24).

Znížená produkcia prostanoidov neprináša so sebou riziko poliekového poškodenia len zo strany obličiek. Gastrointestinálne NÚ nesteroidových antiflogistík sú dávno známe (25). Možnosť zhoršenia srdcového zlyhávania a zvýšenie artériového tlaku krvi (ATK) sú tiež dobre zdokumentované (26), pri tom si treba uvedomiť prepojenosť NÚ postihujúcich obličky a kardiovaskulárny systém. Retencia tekutín ako prejav nefrotoxicity NSA môže viesť k zhoršeniu chronického zlyhávania srdca a k zvýšeniu ATK.

Po uvedení selektívnych inhibítorov COX-2 na trh sa objavili údaje poukazujúce na zvýšenie rizika akútneho infarktu myokardu (AIM) a iných trombotických príhod počas ich užívania (27). Dnes je riziko kardiovaskulárnych príhod už dobre dokladované výsledkami EBM štúdií, existujú množiace sa dôkazy o tom, že sa jedná o skupinový efekt nesteroidových antiflogistík (28). Dôkaz zvýšenej incidencie trombotických príhod viedol k odporúčaniam pre obmedzenie používania NSA u pacientov s vysokým rizikom kardiovaskulárnej príhody (29). Pri tom si treba uvedomiť, že vysoká spotreba analgetík je prítomná najmä medzi pacientmi z vyšších vekových skupín s vyšším KV rizikom. Priebežne a perspektívne sa problému nežiaducich účinkov NSA venuje v cielenom programe farmakovigilancie European Medicines Agency (EMA), a to aj prostredníctvom European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP).

Časté predpisovanie NSA lekármi rôznych špecializácií a dostupnosť veľkého počtu prípravkov bez lekárskeho predpisu vytvára závažný zdravotnícky problém. Nekontrolované používanie analgetík dostupných bez lekárskeho predpisu skrýva v sebe značné riziko. Nebezpečenstvo zhoršenia obličkových funkcií počas užívania NSA je dobre známe, napriek tomu jeho vnímanie a monitorovanie formou hlásenia nežiaducich účinkov (NÚ) je nedostatočné. V povedomí lekárov v praxi sa riziko často podceňuje (30). Aktuálnosť tohto problému v primárnej zdravotníckej starostlivosti dokladujú práce publikované v odborných časopisoch. Jedna z nich v rešpektovanom časopise pre všeobecných lekárov *Annals of Family Medicine* poukázala na to, že mnohí pacienti so závažným ochorením obličiek užívajú NSA formou samoliečenia a aj po preskripcii lekárom. Zdá sa, že ani pacienti a občas ani všeobecní lekári nie sú si dostatočne vedomí aké je reálne riziko používania nesteroidových antiflogistík (31).

Vybrané liečivá s nefrotoxickým potenciálom

Lítium

Lítium patrí k často predpisovaným liečivám pri terapii bipolárnej poruchy. Nefropatia sa môže prejavovať už pri terapeutických dávkach charakteristickou polyúriou a polydipsiou, ktorá je v prvom štádiu reverzibilná (8, 32). Tento typ poliekového nefrogénneho diabetes insipidus vzniká postupnou stratou citlivosti príslušných receptorov v tubuloch obličiek na pôsobenie antidiuretického hormónu. Sú správy aj o iných typoch nefrotoxicity po Li, ako je intersticiálna nefritída a zníženie glomerulárnej filtrácie (8).

V prevencii ireverzibilného poškodenia obličiek je nutné periodicky stanoviť glomerulárnu filtráciu a tubulárne funkcie, ďalej zabrániť dehydratácii a vyhýbať sa užívaniu ďalších liečiv s potenciálom nefrotoxicity, ako napríklad furosemid, bumetanid, NSA a iné (33).

Vybrané antibiotiká, chemoterapeutiká

Antibiotiká s výrazným nefrotoxickým potenciálom patria väčšinou medzi „nemocničné antibiotiká“. Ich podanie má byť prispôsobené obličkovým funkciám.

Terapia aminoglykozidmi môže viesť k akútnej tubulárnej nekróze s polyurickým zlyhaním obličiek. Stav je v prípade včasného vysadenia liečiva vo väčšine prípadov reverzibilný. Nefrotoxicita aminoglykozidov sa zvyšuje pri podávaní viacerých denných dávok, ale je nezávislá od veľkosti jednej dávky. Nebezpečenstvo poliekového poškodenia môžeme preto znížiť podávaním jednej väčšej dennej dávky (34). Riziko môže byť znížené aj farmakoterapiou „šitou na mieru“ v réžii klinického farmakológa na základe vyšetrenia obličkových funkcií (35).

Moderné prípravky vankomycínu sa vyznačujú pomerne malým rizikom poškodenia obličiek, ktoré sa ale zvýši pri súčasnom podávaní aminoglykozidov (36).

Z betalaktámových antibiotík môžu nefrotoxicky pôsobiť staršie prípravky ako metycilín, cefaloridín. Ich podávanie vedie zriedkavo k intersticiálnej nefritíde. Ojedinele pri kombinácii azlocilínu s inými potenciálne nefrotoxickými liečivami (slučkové diuretiká, gentamicín, amikacín a pod.) sa zvyšuje potenciál vyvolať poškodenie obličiek (7).

Amfoterícín B vedie u veľkého počtu pacientov k zhoršeniu obličkových funkcií. Nefrotoxicita liečiva sa prejavuje zníženou glomerulárnou filtráciou a zvýšeným vylučovaním sodíka, draslíka a horčíka (34).

Imunosupresíva, cytostatiká

Metotrexát patrí medzi najčastejšie predpisované imunosupresíva. Malé dávky liečiva sú z hľadiska poliekového poškodenia obličiek relatívne bezpečné. Pri podávaní vysokých dávok metotrexátu hrozí vyvrážanie molekúl liečiva v obličkových tubuloch s ich možnou obštrukciou. Nedá sa vylúčiť ani priamy toxický účinok na tubuly. Pri prevencii poškodenia je nutná adekvátne hydratácia pacienta a kontrola pH moču s prípadnou farmakologickou korekciou (37).

Veľký počet iných cytostatík (cisplatina, carboplatina, azacytidín, lomustín, karmustín, suramín a ďalšie) má potenciál poškodiť obličky (38).

Imunosupresívum cyklosporín je známy vysokou nefrotoxicitou, ktorá často vyžaduje okamžité ukončenie terapie týmto liečivom (39).

Záver

Poliekové poškodenie v podobe prechodného, funkčného zníženia obličkových funkcií alebo trvalého štrukturálneho poškodenia obličiek predstavuje v klinickej praxi závažný, napriek tomu často podceňovaný problém. Riziko je prítomné u veľkého počtu liečiv. Jedna z najčastejších predpisovaných a pacientmi kupovaných liekových skupín, skupina NSA, sa vyznačuje nezanedbateľnou nefrotoxicitou, hlavne z hľadiska prechodného zníženia obličkových funkcií. Riziko je v prípade krátkodobého, príležitostného užívania pacientmi bez závažných komorbidít pravdepodobne relatívne malé. Akcentuje sa u starších, ďalej u pacientov s pridruženými ochoreniami poškodzujúcimi obličky a u užívateľov iných potenciálne nefrotoxických liečiv. Zvláštnu pozornosť si zaslúžia pacienti s nedostatočnou hydratáciou.

Relatívne vysoké riziko rôznych foriem poliekového poškodenia pri terapii NSA by malo byť dôvodom k ich uvážlivému používaniu, hlavne keď sú u pacienta prítomné faktory predisponujúce k vzniku NÚ. Keď terapia nesteroidovým antiflogistikom nie je bezpodmienečne potrebná, treba sa NSA radšej vyhnúť a nahradiť ich inými terapeutickými alternatívami, ktorých výber ovplyvňuje indikácia, komorbidita, momentálny zdravotný stav a iné súčasne užívané liečivá. Ak je nevyhnutné podávať NSA, pacientov zdravotný stav je potrebné starostlivo a pravidelne kontrolovať, aby prejavy prípadných NÚ boli včas odhalené. Do dnešného dňa nie sú k dispozícii relevantné údaje o preferencii konkrétnych NSA z hľadiska nefrotoxickosti, z tohto aspektu sa tento typ NÚ považuje za skupinový fenomén.

Výsledky farmakoepidemiologických štúdií a štúdií zameraných na zistenie percepcie rizika poukazujú na nedostatočnú informovanosť

užívateľov a v niektorých prípadoch aj lekárov o týchto nežiaducich účinkov.

Individualizácia farmakoterapie podľa zdravotného stavu pacienta a ním užívaných liečiv poskytuje možnosť zníženia rizika vzniku nežiaducich účinkov. Zvýšenie povedomia rizika poliekového poškodenia obličiek u lekárov v klinickej praxi je preto mimoriadne dôležité. Zvýšenie informovanosti pacientov zlepšenou komunikáciou lekára a lekárnika s pacientmi by mohlo pomôcť pri znížení negatívneho vplyvu prípadných NÚ viacerými spôsobmi. V prípade dobre informovaného pacienta môžeme predpokladať uvážlivejšie používanie samomedikácie. Informácie o možných NÚ a ich prejavoch môžu viesť k skoršiemu spoznaniu vzniku poliekového poškodenia, skoršiemu vyhľadaniu zdravotníckej starostlivosti a tým k možnému zníženiu negatívneho vplyvu na dlhodobý zdravotný stav postihnutého.

Literatúra

1. Bach PH, Bonner FW, Bridges JW, Lock EA (Eds.). Nephrotoxicity: Assessment and Pathogenesis. Chichester; Wiley, 1982: 554.
2. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney international* 2001; 60: 804–817.
3. Hegyi L, Krajčík Š (Eds.). Geriatria pre praktického lekára. 1. vyd. Bratislava; HERBA, 2004: 298.
4. Stollberger C, Finsterer J. Did thirst-blockers like angiotensin-converting-enzyme inhibitors, sartans, serotonin-re-uptake inhibitors, dopamine agonists/antagonists, or atypical neuroleptics contribute to the exorbitant number of fatalities during the French 2003 heat wave? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 1252–1253.
5. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15–19.
6. Aronson JK (Ed.). Meyler's side effects of drugs: the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. Amsterdam; Elsevier, 2006: 4192.
7. Baxter K (Ed). Stockley's drug interactions (ninth edition). London; Pharmaceutical Press, 2010: 1792.
8. Davies DM (Ed.). Textbook of adverse drug reactions. Fourth edition. Oxford; Oxford University Press, 1991: 879.
9. Krajčík Š, Tatranská T, Gadušová M, Mikuš P. Iatrogénne poškodenie obličiek u starších ľudí. *Geriatria* 2011; 11(3): 125–132.
10. Michenet F, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Adverse drug reactions in patients older than 70 years during the heat wave occurred in France in summer 2003: a study from the French pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15(10): 735–740.
11. Simmons LD, Botting MR, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: The biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev* 2004; 56(3): 387–437.
12. Osborn JL, Kopp UC, Thames MD, DiBona GF. Interactions among renal nerves, prostaglandins, and renal arterial pressure in the regulation of renin release. *Am J Physiol* 1984; 247(5): 706–713.
13. Catella-Lawson F, McAdam B, Morrison B, et al. Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289(2): 735–741.
14. Dequeker J, Hawkey C, Kahan A, et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the safety and efficacy large-scale evaluation of cox-inhibiting therapies (Select) trial in osteoarthritis. *Brit J Rheumatol* 1998; 37(9): 946–951.

15. Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *Brit J Rheumatol* 1998; 37(9): 937–945.
16. Whelton A, Schulman G, Wallemark C, et al. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch Int Med* 2000; 160: 1465–1470.
17. Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low salt diet. *Ann Intern Med* 2000; 133: 1–9.
18. Whelton A, Maurath CL, Verburg KM, Geis GS. Renal safety and tolerability of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor. *Am J Ther* 2000; 7: 159–175.
19. Pairet M, VanRyn J (Eds.). *COX-2 Inhibitors*. Basel-Boston-Berlin; Birkhäuser, 2004: 249.
20. Antillon M, Cominelli F, Lo S, et al. Effects of oral prostaglandins on indomethacin induced renal failure in patients with cirrhosis and ascites. *J Rheumatol Suppl* 1990; 20: 46–49.
21. Murray MD, Brater DC, Tierney WM. Ibuprofen-associated renal impairment in a large general internal medicine practice. *Am J Med Sci* 1990; 299(4): 222–229.
22. Walter AN, Lenz TL. Hydration and medication use. *Am J Lifestyle Med* 2011; 5(4): 332–335.
23. Gorski T, Cadore EL, Pinto SS, et al. Use of NSAIDs in triathletes: prevalence, level of awareness and reasons for use. *Br J Sports Med* 2011; 45: 85–90.
24. Hudec R, Božeková L, Kriška M, Kořínková V, Magálová T. Nežiaduci účinok lieku a jeho hodnotenie. *Klin Farmakol Farm*. 2006; 20(4): 223–225.
25. Douthwaite AH. Recent advances in medical diagnosis and treatment. *BMJ* 1938; 1: 1143–1146.
26. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121(4): 289–300.
27. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2000; 343(21): 1520–1528.
28. Varga Z, Kristova V, Kriska M. Kardiovaskulárne riziko nesteroidových antiflogistik – klinický dopad a možné mechanizmy. *Klin Farmakol Farm* 2011; 25(3): 131–136.
29. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–1847.
30. Gajdošík J, Brukkerová D, Kriška M, Svoreňová A. Poznáme dostatočne ochotu pacienta dodržiavať pokyny lekára? *Prakt Lék* 2007; 87(2): 103–107.
31. Plantinga L, Grubbs V, Sarkar U, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use among persons with chronic kidney disease in the United States. *Ann Fam Med* 2011; 9: 423–430.
32. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (Eds.). *Basic and clinical pharmacology*, 11th edition. McGraw-Hill, 2009: 1232.
33. Tatro DS (Ed.). *Drug interaction facts*. Wolters Kluwer Health; 2010: 2192.
34. Pannu N, Nadim NK. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36(Suppl.): 216–223.
35. vanBoxtel CJ, Santoso B, Edwards IR (Eds.). *Drug benefits and risks: international text book of clinical pharmacology*. Chichester; Wiley, 2001: 734.
36. Farber BF, Moellering RC. Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23(1): 138–141.
37. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *The Oncologist* 2006; 11: 694–703.
38. Halko J. Cytostatiká in Riziko liekov v medicínskej praxi. Kriška M (Ed.), *Sap* 2000: 265–285.
39. Hardman JG, Limbird LE (Eds.). *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics – tenth edition*. New York; McGraw-Hill, 2001: 2045.
40. Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin nephrotoxicity: a review. *Am J Med Sci* 2007; 334(2): 115–124.
41. Humphreys BD, Soiffer RJ, Magee CC. Renal failure associated with cancer and its treatment: an update. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 151–161.
42. Condit PT, Chanes RE, Joel W. Renal toxicity of methotrexate. *Cancer* 1969; 23: 126–131.
43. Rajec J, Mego M. Protinádorová liečba u pacientov s renálnou insuficienciou. *Onkológia* 2011; 6(2): 103–107.
44. Gaston RS. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity: reflections on an evolving paradigm. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(12): 2029–2034.
45. Svojanovský J, Ševela K, Souček M. Kontrastní látkou indukovaná nefropatie. *Interní Med* 2011; 13(5): 205–208.
46. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician* 2008; 78(6): 743–750.

Článok prijat redakci: 25. 10. 2012

Článok prijat k publikaci: 26. 11. 2012

MUDr. Zoltán Varga

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie
Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava
milan.kriska@fmed.uniba.sk