

Kronična bubrežna bolest i propisivanje lijekova

Juraj Jug

Dom zdravlja Zagreb Zapad

SAŽETAK Kronična bubrežna bolest (KBB) često je zanemarena u svakodnevnoj kliničkoj praksi, a znatno utječe na brzinu eliminacije velikoga broja lijekova. Čak 50% svih zabilježenih nuspojava lijekova nastaje u bolesnika s KBB-om, od kojih većina nije opasna za život, no može znatno narušiti kvalitetu života bolesnika. Nesteroidni antireumatici, metformin, glimepirid, nitrofurantoin, digoksin, dabigatran i metotreksat, samo su neki često propisivani lijekovi koji su apsolutno kontraindicirani u G4 i G5 stadiju KBB-a, dok je u G3 stadiju potrebna redukcija doze. Varfarin, atorvastatin, moksifloksacin, gliklazid, pioglitazon, amiodaron, escitalopram i benzodiazepini nisu ovisni o bubrežnoj funkciji. Budući da su šećerna bolest i arterijska hipertenzija glavni uzroci KBB-a, hipoglikemici, antihipertenzivi i antikoagulansi najčešći su dozom neprilagođeni lijekovi, dok nesteroidni antireumatici, kao najprimjenjiviji lijekovi uopće, svojim mehanizmom djelovanja mogu izravno ubrzati propadanje nefrona. Potrebno je obratiti pozornost na pravilno dijagnosticiranje i klasifikaciju KBB-a te propisivati lijekove u odgovarajućim dozama.

KLJUČNE RIJEČI arterijska hipertenzija; kontraindikacija; kronična bubrežna bolest; kronična terapija; šećerna bolest

Kronična bubrežna bolest (KBB) često je zanemarena u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Danas se ona definira kao progresivni poremećaj bubrežne funkcije, koji traje dulje od tri mjeseca, a prema posljednjoj KDIGO-ovoj klasifikaciji (2020.) dijeli se u 5 stadija prema brzini minutne glomerularne filtracije (GFR) (tablica 1).¹ Postoji više različitih formula za izračun GFR-a od kojih se najčešće rabe MDRD te CKD-EPI formula koje za procjenu vrijednosti GFR-a uzimaju serumsku razinu kreatinina, no važno je istaknuti da te formule nisu prikladne za izračun GFR-a u pretilih bolesnika, budući da one ne uzimaju u obzir indeks tjelesne mase (ITM) pa se u takvih bolesnika rabi Salazarova metoda izračuna. Budući da se GFR fiziološki smanjuje starenjem (prosječno 5 do 8 mL/min/1,73m² svakih 10 godina), u definiciji KBB-a treba znati da ona obuhvaća stadije od G3 na više (<60 mL/min/1,73 m²).²

Točni podatci o prevalenciji te bolesti u Republici Hrvatskoj ne postoje, a procjenjuje se da 10% stanovništva boluje od KBB-a pri čemu kriterije za KBB zadovoljava više od 30% osoba starijih od 75 godina. Iako se oko 4000 bolesnika nalazi u terminalnome stadiju KBB-a (G5), najveći mortalitet zabilježen je u G3 stadiju, što vrlo često ne percipiramo kao stanje visokoga kardiovaskularnoga rizika.

Značajan je podatak da čak 9/10 oboljelih nema postavljenu dijagnozu KBB-a.³ Budući da su glavni uzroci KBB-a arterijska hipertenzija i šećerna bolest, oboljeli često uzimaju niz različitih lijekova. Uzimajući u obzir

TABLICA 1. Stadiji kronične bubrežne bolesti (KBB) prema KDIGO-u (engl. *Kidney disease improving global outcomes*) smjernicama¹

KBB stadij	Brzina minutne glomerularne filtracije (mL/min/1,73m ²)
G1	≥90
G2	60 - 89
G3A	45 - 59
G3B	30 - 44
G4	15 - 29
G5	<15

da ta bolest znatno mijenja brzinu eliminacije velikoga broja lijekova, važno je obratiti pozornost na prilagodbu svih lijekova koje ti bolesnici uzimaju, jer oko 50% različitih nuspojava na lijekove nastaje uz postojanje KBB-a.²

NESTEROIDNI ANTIREUMATSKI LIJEKOVI

Nesteroidni antireumatski lijekovi (NSAR) danas su najpropisivaniji analgetici u svijetu. Prema potrošnji lijekova iz 2019. godine, ibuprofen je najprimjenjiviji lijek iz te skupine u Republici Hrvatskoj (DDD 31,96 na 1000/dan), a može se kupiti i u slobodnoj prodaji.⁴ Svi lijekovi iz skupine NSAR-a inhibiraju sintezu različitih prostaglandina enzimom COX-1, koji su nužni

za održavanje normalne funkcije bubrega (medularnih intersticijskih stanica, endotelnih stanica, glatke muskulature bubrežnih arterija i vena te aferentne i eferentne arteriole glomerula). Smanjenjem razine prostaglandina, posebice PGE2 i PGI2 povećava se resorpcija natrija i vode u bubregu te nastaje vazokonstrikcija bubrežnih arterija, čime može doći do povećanja razine serumskog kreatinina. Dugotrajnom primjenom NSAR-a može doći do znatnih poremećaja na razini bubrega te razvoja hiperkalijemije, rezistencije na diuretike, arterijske hipertenzije te akutizacije srčanoga popuštanja. Akutna tubularna nekroza, također je moguća, no na sreću viđa se vrlo rijetko.⁵

Maksimalna dnevna doza razlikuje se za svaki od NSAR-ova (ibuprofen 2400 mg, diklofenak 150 mg, naproksen 1100 mg, ketoprofen 200 mg, indometacin 150 mg, ...) te se ona odnosi samo na osobe koje nemaju znakove KBB-a. U G3 fazi KBB-a ti se lijekovi mogu propisivati u istim dozama samo u slučaju nužnosti, a njihova se primjena dulje od 5 dana u kontinuitetu ne preporučuje. Apsolutno su kontraindicirani u G4 i G5 fazama KBB-a. Trenutno nema znanstvenih dokaza da određeni lijek iz skupine NSAR-a djeluje manje ili više štetno na bubreg u odnosu na drugi, no zbog vrlo slabe inhibicije COX-1, koksibi bi teoretski mogli imati slabiji učinak na bubrežnu funkciju, no pritom znamo da znatno povećavaju kardiovaskularni rizik inhibicijom COX-2 enzima.

Budući da velik broj starijih bolesnika često boluje od različitih bolnih sindroma, potrebno je primjenjivati druge skupine analgetika u liječenju kroničnoga bola. Najmanje štetno rješenje jesu lokalni pripravci NSAR-a u obliku gelova koji se apsorbiraju u cirkulaciju manje od 1,5%, zbog čega su sigurni u svim stadijima KBB-a.

Drugo rješenje je paracetamol u maksimalnoj dnevnoj dozi od 3 g podijeljen u 3 do 4 doze na dan. Međutim, paracetamol ne može potpuno ublažiti jake bolove te se vrlo često u KBB-u preporučuju opioidni analgetici od kojih se najviše primjenjuje tramadol. Maksimalna dnevna doza tramadola iznosi 300 mg, a velik dio bolesnika uzima ga u manjim dozama u kombinaciji s paracetamolom.⁶

Novija znanstvena istraživanja pokazala su da ni primjena opioidnih analgetika nije idealno rješenje za oboljele od KBB-a. Američko istraživanje Zhana i suradnika pokazuje da je relativni rizik za pogoršanje KBB-a i smrti znatno viši u oboljelih od KBB-a koji uzimaju opioidne analgetike (RR 1,4) u odnosu na korisnike NSAR-a (RR 1,1).⁷ Drugo istraživanje Novicka i suradnika, navodi da je utjecaj opioidnih analgetika znatno ovisan o dozi, pri čemu u KBB-u niže doze opioidnih analgetika ne povećavaju rizik za pogoršanje bubrežne funkcije i smrti u usporedbi s NSAR-ima, dok doze tramadola veće od 60 mg/dan povećavaju taj rizik za gotovo četiri puta u usporedbi s ekvivalentnom dozom NSAR-a. Prema tom istraživanju, teži se ishod ostvaruje primjenom tramadola u bolesnika bez KBB-a te se NSAR-i preporučuju kao prvi izbor u liječenju bola u bolesnika bez KBB-a.⁸ Ostala rješenja koja mogu

utjecati na supresiju bola jesu dualni antidepresivi (npr. duloksetin) i karbamazepin.

METFORMIN

Metformin je danas prvi lijek izbora u liječenju šećerne bolesti tipa 2, inzulinske rezistencije (predijabetesa) i sindroma policističnih jajnika te zbog velike prevalencije tih poremećaja pripada u 10 najprimjenjivanijih lijekova u praksi (DDD 24,49 na 1000/dan).⁴ Njegov mehanizam djelovanja pokazuje se smanjenjem glukoneogeneze u jetri te povećanjem inzulinske osjetljivosti perifernih tkiva. Budući da se 90% metformina izlučuje bubrežima, a velik dio oboljelih od šećerne bolesti u komorbiditetu ima KBB (često nedijagnosticiran), u praksi nerijetko vidimo brojne nuspojave uz primjenu metformina (različite gastrointestinalne nuspojave, osipi, ...).

Kako metformin smanjuje klirens laktata inhibicijom oksidacije u mitohondrijima, postoji mogućnost za razvoj metaboličke laktacidemije pri akumulaciji lijeka u organizmu. Nova istraživanja ipak pokazuju da rizik za nastanak ovoga poremećaja nije veći u G3b stadiju u odnosu na G1-G3A stadija KBB-a. Također, nema znatnih epidemioloških dokaza da je incidencija metaboličke laktacidemije veća u osoba koje uzimaju metformin u odnosu na opću populaciju koja ga ne uzima (4 do 10 slučajeva na 100.000 bolesnika). Maksimalna dnevna doza metformina za zdrave osobe iznosi 3000 mg podijeljena u 3 doze. Sukladno tim spoznajama ona je ograničena u G3A stadiju KBB na 2000 mg te 1000 mg u G3B stadiju, dok je u G4 i G5 stadiju uporaba metformina potpuno kontraindicirana jer postoje znatni dokazi da podiže rizik za smrt 35%.^{9,10}

OSTALI LIJEKOVI ZA LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2

Liječenje šećerne bolesti tipa 2 uz postojanje KBB-a treba prilagoditi stupnju bubrežne bolesti i postojanju albuminurije. Uz visoke vrijednosti albuminurije u G3 stadiju bubrežne bolesti prednost imaju SGLT-2 inhibitori (empagliflozin, dapagliflozin) uz znakove kroničnoga srčanoga popuštanja te GLP-1 agonisti u pretilih bolesnika. Primjena SGLT-2 inhibitora nema učinka na stadij G4 i G5 KBB-a, jer ne može ostvariti svoj učinak na proksimalni tubul nefrona dok GLP-1 agonisti ne ovisu o bubrežnoj funkciji.

Kod normalne i slabije albuminurije indicirana je primjena DPP4 inhibitora (vildagliptin, sitagliptin), koji se mogu propisivati u pola dnevne doze u svim stadijima KBB-a. S druge strane, pioglitazon iz skupine PPAR γ aktivatora, indiciran je u svim stadijima KBB-a bez prilagodbe doze, uz oprez u bolesnika s kroničnim srčanim popuštanjem. Lijekovi iz skupine sulfonilureja, kao što su glimepirid i glibenklamid, kontraindicirani su u KBB-u. Treba napomenuti da KBB, a osobito uz viši stupanj albuminurije povećava *de novo* sintezu kolesterola u jetri te je apsolutno indicirano uvođenje statina u terapiju u svih bolesnika. Atorvastatin je jedini

statin koji se može bez promjene doze propisivati u svim stadijima KBB-a, dok je rosuvastatin kontraindiciran u G4 i G5 stadiju KBB-a.¹¹

ANTIHIPERTENZIVI

Arterijska hipertenzija drugi je najčešći uzročnik KBB-a te u navedenoj kombinaciji može znatno povisiti kardiovaskularni rizik u bolesnika. Danas najpropisivaniji antihipertenziv u Hrvatskoj jest ramipril (DDD 55,14 na 1000/dan) koji je prema DDD-u i najčešći propisivani lijek uopće.⁴ Uporaba ramiprila i ostalih ACE-inhibitora dopuštena je u punoj dozi samo u pacijenata bez KBB-a, dok se u G3 i G4 stadiju ta doza smanjuje na pola maksimalne dnevne doze (npr. za ramipril na 5 mg na dan). Brojne su dostupne kombinacije ACE-inhibitora s diureticima na tržištu te je važno napomenuti da su i hidroklortiazid i indapamid vrlo slabo učinkoviti u liječenju arterijske hipertenzije G4 i G5 stadija KBB-a zbog disfunkcije transportnih ionskih kanala distalnoga kanalića nefrona.

Furosemid se s druge strane može primjenjivati u svrhu povećanja diureze, smanjenje volumnoga opterećenja i smanjenje razine kalija. Od ostalih diuretika, eplerenon i spironolakton, zbog vrlo velikoga se rizika za nastanak hiperkalijemije moraju s oprezom uvoditi u G3 stadiju KBB-a, dok su u G4 stadiju relativno, a u G5 stadiju apsolutno kontraindicirani.

Amlodipin kao predstavnik skupine dihidropiridinskih blokatora kalcijevih kanala drugi je najčešći primjenjivani lijek u liječenju arterijske hipertenzije te se može bez promjene doze propisivati u svim stadijima KBB-a.⁴ Također isto vrijedi i za blokatore AT1 receptora (sartane) te urapidil.

Moksonidinu dozu treba sniziti na 0,4 mg u G3B stadiju KBB-a. Važno je napomenuti da je uz arterijsku hipertenziju i/ili šećernu bolest izrazito važno na

vrijeme prepoznati KBB te češće pratiti laboratorijske parametre (kompletna krvna slika, kreatinin, ureja, kalij, natrij, glukoza natašte, HbA1c, ukupni lipidogram, urati, kompletni urin, albuminurija, ...) budući da su upravo uz lijekove za te bolesti vrlo česte nuspojave.¹²

ANTIBIOTICI

Doziranje antibiotika u KBB-a u suštini je vrlo jednostavno, budući da je jedino nitrofurantoin kontraindiciran kao dostupni antibiotik u obiteljskoj medicini. Antibiotici kojima nije potrebna redukcija doze jesu fosfomicin, moksifloksacin i metronidazol, dok je svim ostalim antibioticima u G4 i G5 stadiju KBB-a potrebno reducirati dozu na pola maksimalne preporučene dnevne doze. Iznimka su cefiksim i cefuroksim kojima sve do GFR-a = 20 mL/min/1,73m² nije potrebno prepoloviti dozu.¹³

PSIHOTROPNI LIJEKOVI

Velik broj bolesnika oboljelih od kroničnih bolesti u svojoj dnevnoj terapiji ima barem jednu psihoaktivnu tvar od kojih su daleko najčešći benzodiazepini. Diazepam je 6. najpropisivaniji lijek uopće (DDD 39,39 na 1000/dan), a prati ga i alprazolam na 9. mjestu s DDD 27,76 na 1000/dan.⁴ Srećom, vrlo mali broj bolesnika uzima benzodiazepine u vrlo visokim dozama te velikoj većini bolesnika s KBB-om nije potrebno reducirati dozu. Za G4 stadij maksimalna preporučena dnevna doza benzodiazepina iznosi polovinu doze za određeni lijek (diazepam 20 mg, alprazolam 2 mg, oksazepam 60 mg, klonazepam 10 mg).

Antipsihotici ne zahtijevaju prilagodbu doze, kao ni antidepresivi iz skupine tricikličkih antidepresiva te SSRI-ji. Primjena duloksetina je kontraindicirana u G4 stadiju KBB-a, dok se za mirtazapin u G3B stadiju i više, preporučuje prepoloviti maksimalnu dnevnu dozu (30 mg).¹⁴

ANTIKOAGULANTNI LIJEKOVI

Starenjem populacije raste i broj srčanih aritmija te tromboembolijskih incidenata, a KBB također je jedan od znatnih čimbenika rizika za njihov nastanak. Jedini antikoagulantni lijek koji se bez prilagodbe doze može propisivati svim bolesnicima u kojih je indiciran jest varfarin, uz opreznu titraciju potrebne doze prema laboratorijskom nalazu protrombinskoga vremena ili INR-a. Noviji antikoagulantni lijekovi (NOAC) imaju znatna ograničenja u svojoj primjeni u KBB-u.

Jedini lijek iz skupine NOAC-a indiciran za primjenu u G4 stadiju bubrežne bolesti jest apiksaban u polovini svoje maksimalne doze (2 × 2,5 mg/dan). Primjena svih ostalih NOAC-a jest kontraindicirana u G4 i G5 stadiju KBB-a, dok im u G3 stadiju treba prepoloviti dnevnu dozu (dabigatran 2 × 110 mg, rivaroksaban 1 × 15 mg, edoksaban 2 × 30 mg). Nuspojave tih lijekova mogu biti znatne u bolesnika s KBB-om u obliku hematurije, gastrointestinalnih i kožnih krvarenja te je svim

TABLICA 2. Apsolutno kontraindicirani lijekovi u G3 i G4 stadiju KBB-a¹¹

Lijek	Stadij KBB-a kod kojega je kontraindiciran	Moguća posljedica u slučaju propisivanja
Litij	G3	neurotoksičnost
Glibenklamid, glimepirid	G3	hipoglikemija
Metformin	G4	metabolička laktacidoza
Spironolakton, eplerenon	G4	hiperkalijemija
NSAID (svi)	G4	akutna tubularna nekroza, arterijska hipertenzija
Metotreksat	G3	mijelotoksičnost
Enoksaparin	G3	krvarenje
Gadolinij	G4	nefrogena sustavna fibroza

bolesnicima s graničnim vrijednostima GFR-a potrebno češće pratiti bubrežnu funkciju.¹⁵

Apsolutno kontraindicirani lijekovi u G3 i G4 stadiju KBB-a navedeni su u tablici 2.

ZAKLJUČAK

Kronična bubrežna bolest i dalje je vrlo često neprepoznat uzrok do 50% nuspojava lijekova ovisnih o bu-

brežnoj funkciji. Nesteroidni antireumatici i metformin najpropisivaniji su kontraindicirani lijekovi u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću. Postavljanje dijagnoze KBB-a provjerom razine serumskoga kreatinina pravilnim izračunom glomerularne filtracije jednom od dostupnih formula može znatno poboljšati kvalitetu života bolesnika te dovesti do smanjenja kardiovaskularnoga rizika uvođenjem i prilagodbom terapije prema bubrežnoj funkciji.

Drug prescription in chronic kidney disease

Juraj Jug

Health center Zagreb West, Zagreb, Croatia

SUMMARY Chronic kidney disease (CKD) is often forgotten in everyday practice, although it significantly affects the rate of certain drugs elimination from the body. About 30–50% of side effects are related to CKD grade 3 or higher (GFR<60ml/min/1,73m²). Most of these side effects are not life-threatening, but can significantly reduce the quality of life. Nonsteroidal antirheumatics, metformin, glimepiride, nitrofurantoin, digoxin, dabigatran, and methotrexate are a few of the very often prescribed drugs contraindicated in G4 and G5 CKD stages, while in the G3 stage the daily dose must be reduced. On the other hand, warfarin, atorvastatin, moxifloxacin, glimepiride, pioglitazone, amiodarone, escitalopram, and benzodiazepines do not require dose reduction in CKD. Since diabetes and arterial hypertension are the main causes of CKD, hypoglycemics, antihypertensives and anticoagulants are the most common dose-adjusted drugs, while nonsteroidal antirheumatic drugs, as the most widely used drugs in general, can directly accelerate the deterioration of nephrons. It is necessary to pay attention to the correct diagnosis and classification of CKD and prescribe drugs in appropriate doses.

KEY WORDS arterial hypertension; diabetes mellitus; contraindication; chronic kidney disease; chronic therapy

LITERATURA

1. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group.** KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2020 Oct;98(4S):S1–S115.
2. **Kvell K, Pongracz J, Miklos S, et al.** Changes of renal function, electrolyte/water and acid/base homeostasis. *Molecular and clinical basis of gerontology.* 2011.
3. **Fuček M, Dika Ž, Karanović S, et al.** Reliability of CKD-EPI predictive equation in estimating chronic kidney disease prevalence in the Croatian endemic nephropathy area. *Biochemica medica.* 2018 Feb; 28(1):26–33.
4. **HALMED Bilten propisivanja lijekova u 2019. godini.** Available from: <https://www.halmed.hr>. Accessed Feb 27 2021.
5. **Baker M, Perazella MA.** NSAIDs in CKD: Are They Safe? *Am J Kidney Dis.* 2020 Oct;76(4):546–57.
6. **Davison SN.** Clinical Pharmacology Considerations in Pain Management in Patients with Advanced Kidney Failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019 Jun;14(6):917–31.
7. **Zhan M, Doerfler RM, Xie D, et al; CRIC Study Investigators.** Association of Opioids and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs With Outcomes in CKD: Findings From the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis.* 2020 Aug;76(2):184–93.
8. **Novick TK, Surapaneni A, Shin JI, et al.** Associations of Opioid Prescriptions with Death and Hospitalization across the Spectrum of Estimated GFR. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019 Nov 7;14(11):1581–9.
9. **Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, et al.** Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA.* 2014 Dec 24;312(24):2668–75.
10. **Kwon S, Kim YC, Park JY, et al.** The Long-term Effects of Metformin on Patients With Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Diabetes Care.* 2020 May;43(5):948–55.
11. **Hartmann B, Czock D, Keller F.** Drug therapy in patients with chronic renal failure. *Dtsch Arztebl Int.* 2010 Sep;107(37):647–55.
12. **Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N.** Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs.* 2019 Mar;79(4):365–79.
13. **Eyler RF, Shvets K.** Clinical Pharmacology of Antibiotics. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019 Jul 5;14(7):1080–90.
14. **Yeh CY, Chen CK, Hsu HJ, et al.** Prescription of psychotropic drugs in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Ren Fail.* 2014 Nov;36(10):1545–9.
15. **Aursulesei V, Costache II.** Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. *Clin Cardiol.* 2019 Aug;42(8):774–82.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Juraj Jug, dr. med.
Dom zdravlja Zagreb Zapad
Prilaz baruna Filipovića 11, 10000 Zagreb
E-mail: juraj2304@gmail.com
Telefon: +385 91 502 2884