12, 1998, č. 1, s. 25–34

*PREHĽADNÝ REFERÁT*

# NESTEROIDNÍ ANTIREVMATIKA A LEDVINY

I. RYCHLÍK, V. TESAŘ

# NON–STEROID ANTIINFLAMMATORY DRUGS AND KIDNEYS

Nefrologické oddělení I. interní kliniky Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta UK, Praha
Přednosta: prof. MUDr. P. Klener, DrSc.

**Souhrn**

**Nesteroidní antirevmatika (NSA) patří celosvětově mezi nejpoužívanější léky. To je důvodem, proč se relativně často můžeme v běžné medicínské praxi setkat s jejich nežádoucími účinky, z nichž dominuje gastrotoxicita, nefrotoxicita a ovlivnění hemostázy.**

**V práci je podán přehled nežádoucích účinků NSA na ledviny. Probrány jsou patogenetické mechanismy, nejčastější klinické projevy a obrazy i možnosti prevence. Znalost případných nežádoucích účinků by měla hrát důležitou roli při výběru NSA u každého nemocného, zvláštní důležitosti však nabývá v klinické praxi revmatologa.**

**Klíčová slova: nesteroidní antirevmatika, prostaglandiny, cyklooxygenáza, nežádoucí účinky.**

**Summary**

**Non-steroid antiinflammatory drugs (NSA) are the most frequently prescribed drugs all over the world. That is why in everyday medicine practice their adverse effects can be encountered relatively often. Among them, gastrotoxicity, nephrotoxicity and haemostasis involvement dominate.**

**In this work, a survey of NSAIDs adverse effects in kidney is presented. Pathogenetic mechanisms, the most frequent clinical manifestations, clinical pictures as well as prevention mechanisms are discussed. Adverse effects awareness should play an important role in the NSAIDs selecton for any patient, but in the rheumatology treatment it is of special importance.**

**Key words: non-steroid antiinflammatory drugs, prostaglandins, cyclooxygenase, adverse effects.**

## ÚVOD

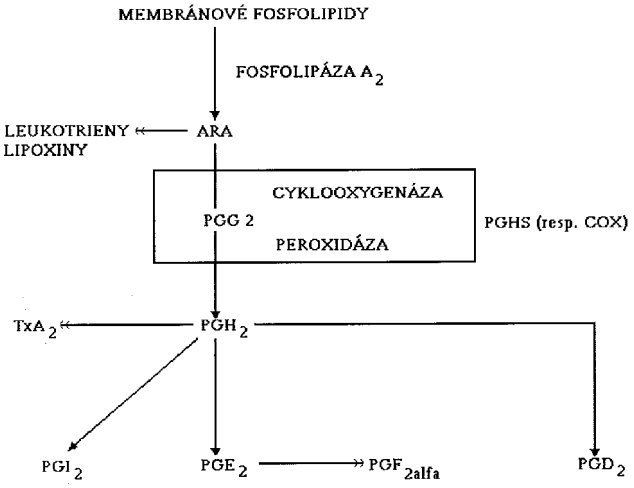
Nesteroidní antirevmatika (NSA) patří celosvětově mezi nejčastěji užívané léky co do počtu předepsaných balení ročně, podávané s cílem udržení či zlepšení kvality života. NSA vedou ke zmírnění symptomů probíhajícího zánětu a bolesti, aniž však dojde k eliminaci jejich příčin. Účinek NSA se rozvíjí rychle po resorpci léku a plně je vyjádřen během několika dnů až týdnů. Po jejich vysazení dochází k exacerbaci zánětu. První NSA — aspirin — se začal užívat před více než 100 lety. Od té doby bylo vyvinuto mnoho skupin NSA a všechny tyto přípravky zaujali trvalé místo v léčbě revmatických onemocnění. Užívají se však k symptomatické léčbě bolesti i v jiných oborech, např. onkologii, chirurgii a interním lékařství. Některá z nich se stala volně prodejnými léky.

Na druhou stranu se však vzhledem k rozšířenosti užívaní NSA můžeme poměrně často setkat s jejich nežádoucími účinky. Základním problémem krátkodobé, ale především dlouhodobé aplikace NSA je jejich toxický efekt na gastrointestinální trakt, a to především na žaludeční sliznici vedoucí k tzv. NSA indukované gastropatii (10). Druhou zásadní oblast nežádoucích účinků NSA reprezentuje jejich nefrotoxický efekt. Diagnostika a léčba důsledků krátkodobého i chronického užívaní NSA patří proto mezi poměrně časté otázky kladené nefrologovi.

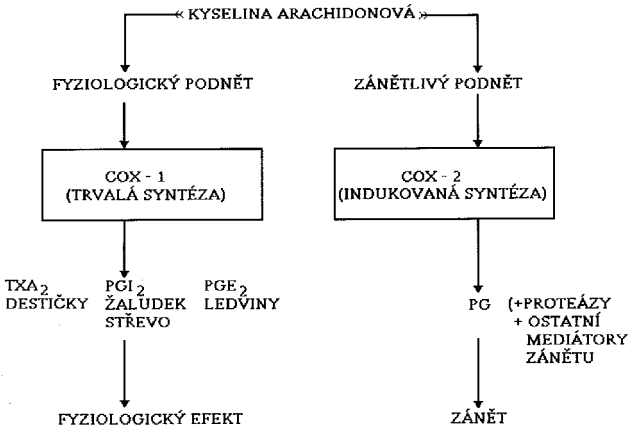
I přesto, že NSA jsou z hlediska možného ovlivnění renální funkce obecně považována za poměrně bezpečná, množí se v poslední době na základě experimentálních i klinických zkušeností řada zpráv, které informují o jejich nežádoucím účinku na renální funkce. Tato zjištění nejsou příliš překvapující, když si uvědomíme, že hlavním efektem NSA je blokáda syntézy prostaglandinů (PG), které se uplatňují jako univerzální modulátory intracelulárního metabolismu, některých fyziologických funkcí a konečně i jako modulátory zánětlivé reakce a imunitní odpovědi. V ledvinách hrají PG jednu z vůdčích rolí v renální hemodynamice, transportu iontů a syntéze renálních hormonů.

## SYNTÉZA RENÁLNÍCH PROSTAGLANDINŮ A JEJICH FYZIOLOGICKÝ ÚČINEK

Účinek NSA na ledviny je úzce spjatý se syntézou prostanoidů (PG). PG jsou deriváty kyseliny arachidonové (ARA), která je součástí fosfolipidů buněčných membrán, z nichž se uvolňuje deacylací řízenou fosfolipázami, především fosfolipázou $A_2$ (4). Uvolnění ARA z membrán je stimulováno vazopresinem (19), bradykininem (20), angiotenzínem II (21) a norepinefrinem (22), zatímco glukokortikoidy inhibují její uvolňování (23). ARA může být dále metabolizována více cestami, které vedou ke vzniku buď leukotrienů a lipoxinů, či epoxyeikosatetraenovým kyselinám nebo konečně PG. Biosyntéza prostanoidů (obr. 1) je zahájena konverzí ARA v $PGH_2$. Tento pochod je katalyzován $PGH_2$-syntázou (PHGS), což je enzym s dvojí katalytickou aktivitou (24). Cyklooxygenázová aktivita PGHS katalyzuje inkorporaci dvou molekul kyslíku do cyklopentaenového jádra a vzniká endoperoxid $PGG_2$. Ten je pak peroxidázovou aktivitou PGHS redukován v 15-OH-derivát nazývaný $PGH_2$, za současné tvorby volných radikálů. Obecně, ale vlastně poněkud nepřesně v rámci zjednodušení, je pod názvem cyklooxygenáza (COX) zahrnuta jak cyklooxygenázová, tak i peroxidázová aktivita PGHS. Nověji dnes víme, že existuje ve dvou izoenzymových formách, jak bude probráno dále.




**Obr. 1. Schema syntézy základních renálních prostaglandinů. Zkratky: ARA — kyselina arachidonová, PGHS — $PGH_2$-syntáza, COX — cyklooxygenáza, $TxA_2$ — tromboxan $A_2$, PG — prostaglandin.**




**Obr. 2. Izoenzymy a role cyklooxygenázy (COX).**

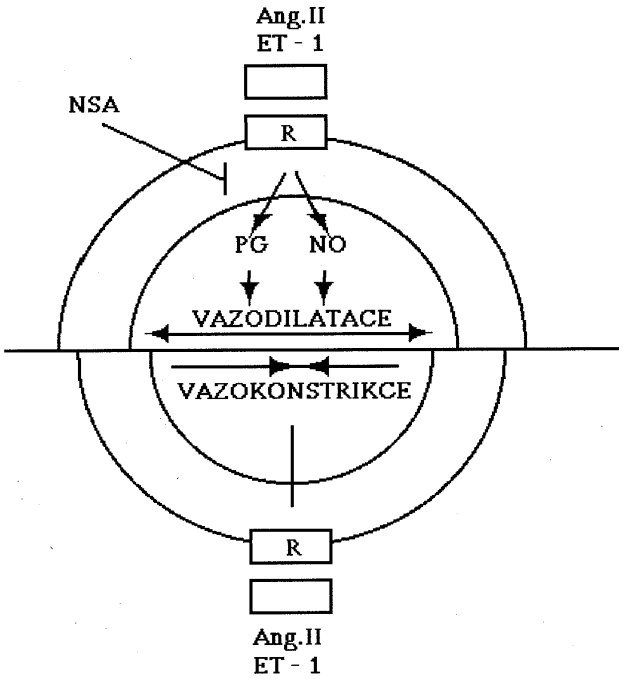
In vivo je další transformace $PGH_2$ tkáňově specifická. $PGH_2$ je rychle přeměňován účinkem různých enzymů na řadu biologicky aktivních molekul, a to především tromboxan $TxA_2$ (obecně působící vazokonstrikci a v ledvinách též konstrikci mezangia), prostacyklin ($PGI_2$), či prostaglandiny $PGE_2$ a $PGF_2$, či $PGD_2$. Renální $PGE_2$ a $PGI_2$ mají primárně vazodilatační účinek, který vede ke zvýšení průtoku krve, zatímco $TxA_2$ a $PGF_{2a}$ mají vazokonstrikční účinek (4).

Prostaglandiny lokalizované v kůře ledvin jsou syntetizované hlavně v endotelu glomerulů a kortikálních cév, částečně též v epitelu kortikálních částí sběrných kanálků. Probíhá zde syntéza především $PGE_2$ a prostacyklinu ($PGI_2$), které se uplatňují v regulaci procesů spjatých s regulací cévní resistence a renální sekrece. Prostaglandiny syntetizované ve dřeni ledviny, především v tubulech — nejvíce $PGE_2$ a $PGF_{alfa}$, se uplatňují při modulaci tubulárních fyziologických procesů, tj. především zpětná resorpce minerálů a vody. Prostaglandiny jsou z ledvin odváděny do renálního lymfatického oběhu či renální žíly, poté jsou rychle metabolizovány v plicích (19).

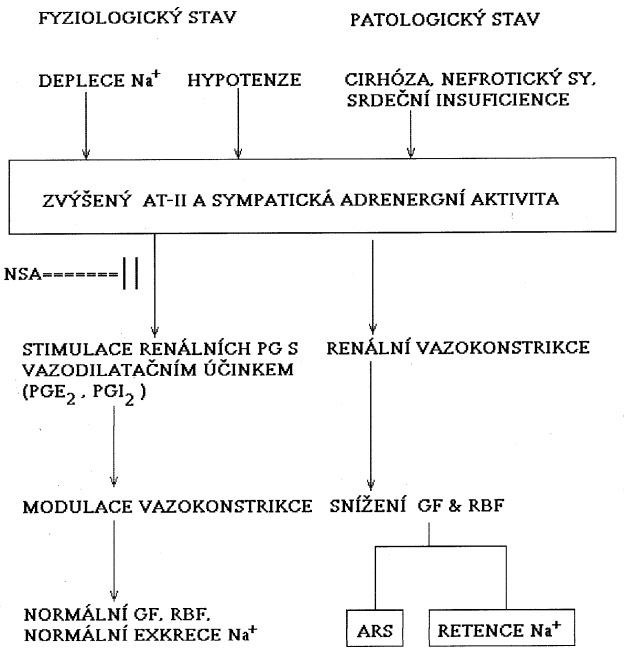
## CYKLOOXYGENÁZA

Cyklooxygenáza je enzym vázaný na intracelulární endoplazmatické retikulum a jadernou membránu, má molekulovou hmotnost 70 000 daltonů. Je inaktivována produkty jako negativní zpětná vazba. Farmakologicky je její aktivita inhibována NSA (24).

Podle nových výzkumů se ukazuje, že existují dva izoenzymy $PGH_2$-syntázy (3, 25), které jsou podle nomenklaturních pravidel označované zkratkou jako PGHS-1 a PGHS-2. Jak již bylo uvedeno výše, v klinické literatuře je ovšem obvyklejší zkratka COX-1, resp. COX-2 (6). COX-1 je syntetizována trvale (konstitutivně) ve většině buněk




**Obr. 3. Schematické znázornění změn v cévní rezistenci indukovaných angiotenzinem II a endotelinem. Legenda: angiotenzin II a endotelin jsou schopny indukovat přímo vazokonstrikci a nepřímo vazodilataci (např. prostřednictvím PG a oxidu dusíku — NO). Při inhibici syntézy PG (např. NSA) převáží vazokonstrikční účinek. Zkratky: Ang. II — angiotenzin II, ET — endotelin, R — receptor.**




**Obr. 4. Celkové schéma efektu NSA na funkci ledvin. Legenda: syntéza renálních PG je zvýšena jako odpověď na zvýšenou stimulaci adrenergní a/nebo angiotenzinem II. Podání NSA vede k redukci vazodilatačních renálních $PGE_2$ a $PGI_2$, což se klinicky projeví převládnutím účinku katecholaminů a AT II se sníženou GF a RBF. Zkratky: AT II — agiotenzin II, GF — glomerulární filtrace, RBF — průtok krve ledvinami, ARS — akutní selhání.**

a tkání, např. sliznice, ve střevě, ledvinách, či v destičkách. COX-1 je zodpovědná za tvorbu PG, které zde mají fyziologický efekt — například ochrana žaludeční sliznice, udržení dostatečného průtoku krve ledvinami atd. Blokáda COX-1 se tedy projeví rozvojem nežádoucích účinků, vycházejících ze zablokování fyziologické role tohoto enzymu, resp. prostaglandinů. COX-2 představuje enzym, který je produkován především zánětlivými buňkami jako odpověď na prozánětlivé látky (např. typu endotoxinu či cytokinů). Podle některých nových informací se ukazuje, že existuje též konstitutivní exprese COX-2 v plicích, prostatě, ledvinách a pravděpodobně i v mozkové tkání (50). COX-2 je zodpovědný za tvorbu PG, které lokálně prozánětlivý efekt (9). Předpokládá se, že protizánětlivý účinek NSA by mohl spočívat v inhibici indukované COX-2 v místě zánětu, zatímco za nežádoucí účinky NSA by mohla být zodpovědná inhibice COX-1 v místech její konstitutivní produkce (26). V praxi různá aktivita NSA vůči COX-1 a COX-2 pak může dobře vysvětlit rozdíly v nežádoucích účincích jednotlivých léků. Z uvedeného vyplývá, že optimálními NSA by měly být léky selektivně inhibující COX-2, které nemají vliv na COX-1 a neblokují tedy fyziologickou, ochrannou roli PG. Takovým lékem se zdá být nové NSA meloxicam (11) s velmi výhodným poměrem aktivity COX-2/COX-1, jehož podávání je sdruženo s menším výskytem nežádoucích účinků. V současnosti je ve fázi příprav řada dalších selektivních inhibitorů COX-2, které zatím nejsou rutinně k dispozici.

## MECHANISMUS NEFROTOXICKÉHO ÚČINKU NSA

V posledních 10—20 letech byla publikována řada studií, experimentálních i klinických, které z mnoha různých hledisek potvrdily zásadní roli PG v regulaci renální funkce. Tyto nové informace přispěly ke zvýšenému zájmu, zejména ze strany klinických nefrologů, o NSA, jejichž potenciální nefrotoxicita je známa mnoho let.

Od roku 1971 je známo, že protizánětlivý účinek aspirinu je podmíněn inhibicí syntézy PG, která nastává jako důsledek blokády enzymu cyklooxygenázy (8), resp. inhibice cyklooxygenázové aktivity PGH-syntázy. NSA tudíž blokují syntézu především $TxA_2$, $PGI_2$, $PGE_2$, $PGF_{2alfa}$, $PGD_2$. Z hlediska obecně klinického tak NSA mají dva odlišné efekty: 1. redukce zánětlivé odpovědi, 2. navození analgezie (2).

**Tab. 1. Nejčastější renální syndromy indukované užíváním NSA.**

| |
|---|
| 1. Elektrolytové poruchy |
| — retence Na —>> edémy |
| — hyperkalemie |
| 2. Akutní zhoršení renální funkce až vznik akutního renálního selhání |
| 3. Akutní intersticiální nefritida a/nebo nefrotický syndrom |
| 4. Papilární nekróza |

**Tab. 2. Nemocní se zvýšeným rizikem vzniku akutního zhoršení renální funkce (tj. s indukovanou produkcí renálních PG jako kompenzace snížené perfuze ledvin).**

| Efektivní arteriální krevní objem | |
|---|---|
| snížený normální nebo zvýšený | |
| dehydratace/hypotenze | chronická renální insuficience |
| hemorhagie | glomerulonefritida |
| pooperační (ztráty do „třetího prostoru“) | vyšší věk |
| terapie diuretiky | obstrukční nefropatie |
| městnavá srdeční slabost | léčba cyklosporinem A |
| cirhóza s ascitem | nefropatie po kontrastní látce |
| nefrotický syndrom | |
| sepse | |

V ledvinách se uplatňuje především vazokonstrikční účinek NSA, který vychází z narušení fyziologických mechanismů podílejících se na udržení cévního tonu (1). Za normálních podmínek je u zdravých jedinců syntéza renálních PG na velmi nízké úrovni a PG se prakticky nepodílejí na regulaci renální hemodynamiky. Efekt PG nastupuje až v situaci, kdy dochází k ohrožení renálního průtoku (4). Toto narušení fyziologické hemodynamiky je reprezentované snížením efektivního arteriálního volumu jakékoli etiologie, asi nejtypičtější příklad představuje dehydratace. Snížení efektivního arteriálního volumu vede k aktivaci řady hormonálních mechanismů. Především dochází k promptnímu zvýšení produkce katecholaminů, angiotenzínu II, aldosteronu, vazopresinu, endotelinu atd. Výsledkem je navození vazokonstrikce, jejímž cílem je udržení systémového TK. Na druhé straně však produkce těchto působků indukuje produkci intrarenálních vazodilatačních mediátorů, tedy prostaglandinů a oxidu dusného (NO), a tak zachovává rovnováhu cévního tonu. PG tak mají dominantní roli v udržení průtoku krve ledvinami svým vazodilatačním účinkem, především prostřednictvím $PGI_2$ a $PGE_2$ (30). Celý tento mechanismus udržení renálního průtoku pomocí produkce PG nabývá zvláštní důležitosti za některých situací, které lze z klinického hlediska označit jako rizikové (viz tab. 2).

V případě podání NSA dochází k zablokování biosyntézy PG (ze 75—95 %), a tudíž k převaze účinku vazokonstrikčních peptidů se všemi jeho negativními důsledky (5). Schematické znázornění vazokonstrikčního účinku angiotenzinu II a endotelinu ve vztahu k vazodilatačnímu efektu PG a NO je zobrazeno na obrázku 3.

Důsledky působení NSA na glomerulární hemodynamiku jsou následující: a) vlivem zvýšeného tonu aferentních i eferentních arteriol, b) vlivem snížené ultrafiltrace, ale i vlivem dalších účinků (např. předpokládané zvýšení glomerulární permeability) dochází ke snížení renálního plazmatického průtoku, snížení glomerulární filtrace a tudíž ke snížení proteinurie (1).

## KLINICKÉ PROJEVY NEFROTOXICKÉHO ÚČINKU NSA

Předpokládá se, že manifestní renální postižení jako nežádoucí účinek léčby NSA vznikne u přibližně 1 % osob, které je užívaly. I když by se toto číslo mohlo zdát malé, absolutní počty postižených jsou velmi vysoké vzhledem k častosti podávání NSA. Podle různých pramenů (27), především z literatury amerických autorů, přibližně 10—15 % populace užívá NSA jako pravidelnou medikaci. Vzhledem k poněkud odlišným preskripčním zvyklostem lze toto číslo brát jen jako orientační pro naše poměry. Na rozvoji nefrotoxického účinku NSA se neuplatňuje forma podání NSA. Renální postižení se pozorovalo a popsalo po podání NSA ve všech jejich formách, i včetně topické aplikace (51, 52).

Nejčastěji se vyskytující renální syndromy indukované užíváním NSA jsou následující (seřazeno podle četnosti výskytu) (viz tab. 1):

1. elektrolytové poruchy,
2. akutní zhoršení renální funkce,
3. akutní intersticiální nefritida a nefrotoxický syndrom,
4. papilární nekróza (která je v úzkém vztahu k analgetické nefropatii).

Ad 1) *Poruchy elektrolytové a vodní rovnováhy* lze rozdělit na dvě základní skupiny (29):

— retence sodíku, která vede k retenci tekutin, tedy ke vzniku edémů,

— hyperkalemie.

*Retence sodíku* patří mezi nejčastější komplikace při užívaní NSA. Patofyziologickým podkladem je opět alterace efektu PG, kdy za fyziologických podmínek PG modulují stupeň reabsorpce sodíku a vody v Henleově kličce a v distálním tubulu, částečně též antagonizují efekt antidiuretického hormonu na zvýšení reabsorpce vody ve sběrném kanálku. Mimo přímého snížení reabsorpce sodíku ve sběrném kanálku mohou lokálně syntetizované PG navíc mediovat část natriuretického efektu dopaminu a natriuretických peptidů (31). Snížení biosyntézy PG vede ke zvýšení reabsorpce sodíku a vody, čehož konečným klinickým efektem je vznik otoků. Tento nežádoucí účinek je patrný především při dlouhodobějším užívaní NSA. Podle statistik

edémy vznikají u 3—5 % nemocných užívajících NSA a typické zvýšení hmotnosti o 0,5—1,0 kg.

Pokud jde o *hyperkalemii*, jde opět o častý vedlejší efekt léčby NSA, nicméně je zde patrnější vazba na premorbidně existující renální patologii. Inhibice PG vede ke snížení stimulace renínu, tudíž ke snížení sekrece angiotenzínu II, resp. aldosteronu, jejímž výsledkem je hyperkalemie. Současně též zvýšená proximální tubulární reabsorpce Na a Cl (jako bylo uvedeno výše) může zapříčinit nedostatečnou nabídku sodíku v distálním tubulu pro Na-K-výměnu.

Ad 2) Druhý nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinek spjatý s užíváním NSA představuje *akutní zhoršení renální funkce* vedoucí u 20—50 % postižených až k *akutnímu renálnímu selhání* (ARS). Předpokládá se, že ARS vyvolané užíváním NSA tvoří přibližně 16 % z ARS indukovaných léky (28).

Jde o stav hemodynamicky zprostředkovaný a představuje nejtypičtější situaci s přímým vztahem k blokádě syntézy PG vlivem NSA (27). Jak již bylo popsáno výše, PG mají dominantní roli v udržení cévního tonu svým vazodilatačním efektem, především prostřednictvím $PGI_2$ a $PGE_2$. Snížení absolutního, či efektivního cévního volumu vyvolá vazokonstrikci a současně indukuje zvýšení produkce intrarenálních PG, které kompenzují vzniklý stav svým vazodilatačním účinkem. NSA produkci PG blokují a tudíž dochází k převaze vazokonstrikce se všemi jejími důsledky.

Existuje skupina „rizikových" nemocných, kteří jsou náchylnější ke vzniku akutního zhoršení renální funkce vyvolaného aplikací NSA. U těchto nemocných je aktuálně přítomna nadprodukce renálních PG, která je indukovaná jako kompenzační mechanismus perfuze ledvin. K té může dojít vlivem jakékoli situace, či již dříve přítomného onemocnění. NSA pak „zruší" již na maximum vystupňovaný vazodilatační efekt PG. Nejčastěji jde o následující situace a klinické stavy: 1. vyšší věk, 2. dehydratace, 3. preexistující onemocnění ledvin, především nefrotický syndrom, či chronická renální insuficience, 4. těžší jaterní onemocnění s ascitem, 5. městnavá slabost srdeční (podrobně viz tab. 2).

ARS může vyvolat kterékoli z NSA. Podle studiemi nepodložených poznatků se ovšem zdá, že toto riziko není uniformní u všech druhů NSA a že méně významné při nižších dávkách léků (16). K vzestupu sérového kreatininu dochází typicky během 3—7 dnů od zahájení terapie NSA, což představuje časovou periodu nutnou k dosažení „stady-state" podávaného léku a tudíž času maximální inhibice produkce PG (15). Charakteristickým rysem ARS vyvolaného aplikací NSA je jeho reverzibilita, která by v typických případech měla nastat do 3—4 dnů po vysazení NSA, s plnou reparací renální funkce (viz tab. 3). Této skutečnosti lze vyjímečně využít v terapii rezistentního nefrotického syndromu, kdy se nemocný nachází v klinicky nepříznivé až infaustní situaci plně rozvinutého těžkého nefrotického

**Tab. 3. Srovnání charakteristických rysů akutního renálního selhání v souvislosti s léčbou NSA (data uvedena z citace 46).**

| | Prerenální ARS | ATN | AIN |
|---|---|---|---|
| Počet nemocných | 9 | 34 | 8 |
| Věk (roky) | 73 | 62 | 60 |
| Trvání ARS (dny) | 8 | 4 | 14 |
| Nefrotická proteinurie (%) | 0 | 21 | 33 |
| Preexistující renální leze (%) | 11 | 18 | 9 |
| Známky hypersenzitivity (%) | 0 | 31 | 100 |
| Reverzibilita ARS (%) | 89 | 79 | 25 |

Zkratky: ATN – akutní tubulární nekróza, AIN – akutní intersticiální nefritida, ARS – akutní renální selhání

**Tab. 4. Přehled hlavních rysů akutní intersticiální nefritidy asociované s léčbou NSA.**

| | |
|---|---|
| Průměrný věk | 60 r |
| Podíl muži/ženy | 1:2 |
| Doba vývoje onemocnění | měsíce |
| Systémové známky alergické IN (alergie, rash, eozinofilie) | vzácně |
| Alterace renální funkce | častá |
| Nefrotický syndrom | častý |
| Nutnost HD léčby | 30–40 % |
| Rizikové faktory | neznámé (Fenoprofen) |
| Reverzibilita | do 1—12 měsíců |
| Cirkulující anti–TBM autoprotilátky | nepřítomny |
| Histologie | MCD+IN |
| Léčba | (kortikoidy) |

Zkratky: IN – intersticiální nefritida, TBM – tubulární bazální membrána, MCD – minimal change disease (lipoidní nefróza), HD – hemodialyzační

**Tab. 5. Obecné charakteristiky analgetické nefropatie.**

Prevalence: 1–25 %
Analgetická směs: fenacetin, kofein, paracetamol
Pravděpodobný mechanismus vzniku:
- inhibice prostaglandinů
- přímý cytotoxický efekt
- uvolnění volných radikálů
- imunologické faktory
- hemodynamické faktory (redukce nebo redistribuce průtoku krve ledvinami)

syndromu (anasarka při intravaskulární kontrakci, vystupňovaná hypoproteinemie, hypercholesterolemie, hyperkoagulační stav atd.). Podání NSA vyvolá reverzibilní „farmakologickou nefrektomii", jejímž cílem vlastně je snížení aktuálních ztrát bílkovin umožňujících přetnutí bludného kruhu patogeneze nefrotického syndromu.

Ad 3) Třetí skupinu renální patologie v důsledku užívaní NSA představuje vznik *akutní intersticiální nefritidy* a/nebo *nefrotický syndrom.* Předpokládá se, že tento nežádo-

**Tab. 6. Klinický obraz analgetické nefropatie.**

| |
|---|
| Asymptomatický |
| Poruchy tubulárních funkcí |
| Nekróza papily |
| Arteriální hypertense |
| Chronická renální insuficience |
| Infekce močových cest |
| Papilokarcinomy |
| Analgetický syndrom |

**Tab. 7. Klinické situace sdružené s renální papilární nekrózou.**

| Klinické situace | Frekvence |
|---|---|
| diabetes mellitus | 50–60 % |
| obstrukce močových cest | 10–40 % |
| abuzus analgetik | 15–20 % |
| srpkovitá hemoglobinopatie | 10–15 % |
| rejekce štěpu ledviny | <5 % |
| pyelonefritida | <5 % |

ucí účinek NSA není v tak jasném vztahu k inhibici syntézy PG.

Při akutní intersticiální nefritidě je zjistitelný intersticiální infiltrát složený hlavně z T-lymfocytů. Podkladem nefrotického syndromu jsou minimální změny glomerulů, které snad vznikají v důsledku uvolnění toxických lymfokinů z aktivovaných T-buněk (17). Přesný patogenetický mechanismus není jasný — předpokládá se, že inhibice cyklooxygenázy vede k preferenci konverze arachidonové kyseliny na leukotrieny, které mohou pak aktivovat pomocné T-lymfocyty.

Incidence těchto změn je popisována jako velmi variabilní, u hospitalizovaných nemocných pro ARS způsobeného léky je udáváno rozmezí 0,01 až 2,0 %. Onemocnění může vzniknout kdykoli během léčby NSA, i po řadě měsíců jejich podávání. Nejsou udávány žádné zjevné rizikové faktory, i když se zdá, že ženy a starší nemocní bývají postiženi častěji.

V klinickém obraze dominuje hematurie, pyurie, proteinurie a většinou akutní mírná elevace sérového kreatininu. Při rozvoji nefrotického syndromu jsou přítomny jeho charakteristické biochemické projevy (výrazná proteinurie, hypalbuminemie, hypercholesterolemie). Typicky nejsou prokazatelné žádné známky alergické reakce (jako např. eozinofilie či eozinofilurie, rash, horečka). Onemocnění se vyskytuje nejčastěji po fenoprofenu, nejsou však známé rizikové faktory. Všeobecně dochází ke spontánní úpravě stavu během několika týdnů až jednoho roku po přerušení léčby NSA. Pokud jde o případné podávání kortikoidů, není jednoznačná evidence o jejich prospěšnosti. Podání kortikoidů se však má vždy zvážit při přetrvávání renálního selhání déle než 1—2 týdny po ukončení terapie NSA (viz tab. 3 a 4).

Jako příčina nefrotického syndromu se vzácně může prokázat membranozní glomerulopatie (MG), i když někteří autoři (18) udávají až u 10 % MG souvislost s aplikací NSA. V tom případě by se měla rychle a kompletně vyhojit a choroba by neměla relabovat. Popisuje se častější výskyt MG po podávání diklofenaku.

Ad 4) Konečně poslední, čtvrtou skupinu renálního postižení představuje *nekróza ledvinné papily*. Papilární nekróza je dobře známa ve spojení s *analgetickou nefropatií*, jako její akutní komplikace, ale může se vyskytnout i při jiných klinických stavech (viz tab. 7). Po jednotlivých NSA byla nekróza papily pozorovaná jen velmi vzácně, především jde o fenylbutazon, ibuprofen, fenoprofen (36).

Analgetická nefropatie je ovšem častou příčinou chronického renálního selhání, v České republice u přibližně 9 % všech pacientů v pravidelném dialyzačním léčení (37). Typicky je vyvolaná chronickým dlouhodobým abuzem analgetických směsí, jako hlavní nefrotoxické agens je obviňován fenacetin, především v kombinaci s kofeinem, případně s paracetamolem, či kyselinou acetylosalicylovou. Patogenetický mechanismus není příliš jasný, předpokládá se především přímý toxický účinek prostřednictvím volných radikálů poškozujících buněčné membrány mechanismem lipoperoxidace (viz tab. 5). Současně se předpokládá spoluúčast hemodynamických faktorů vlivem ischemizace dřeně vzniklé při inhibici produkce PG (35).

Analgetický syndrom tvoří kromě nefropatie komplikace kardiovaskulární (akcelerovaná ateroskleróza), gastrointestinální (peptické leze, chronická pankreatitis), hematologické (anemie), poruchy kostního metabolismu, psychosomatické poruchy (labilita, deprese, návyk).

Klinický obraz analgetické nefropatie (viz tab. 6) je následující:

— asymptomatický (často až do stadia chronického renálního selhání),

— poruchy tubulárních funkcí (hlavně koncentrační a acidifikační schopnost ledvin),

— papilární nekróza (hematurie, koliky),

— arteriální hypertenze (u 50 %),

— infekce močových cest (většinou pozdní komplikace),

— karcinomy z uroepitelu (10 %!).

Základním terapeutickým zásahem je vyloučení NSA, od kterého lze očekávat dosažení stabilizace renální funkce, případně její zlepšení. Efekt záleží na rozsahu postižení renální tkáně.

## NSA A PROTEINURIE

Popisuje se, že jak při dlouhodobém, tak i při krátkodobém užívání vykazují NSA, hlavně indometacín, určitý an-

tiproteinurický efekt (34). Zdá se, že tento efekt NSA je potencován při depleci sodíku. Experimentální a stejně tak i klinické studie prokázaly, že NSA redukují proteinurii mechanismem snížení glomerulární filtrace a průtoku krve ledvinami. Současně však NSA vykazují přímý efekt na glomerulární per-selektivitu pro makromolekuly.

Pro svůj efekt na redukci proteinurie a na renální hemodynamiku by NSA mohla teoreticky zpomalit progresi glomerulárního poškození. Je však velmi obtížné vymezit podmínky ke zjištění případného dlouhodobého „reoprotektivního" efektu NSA, navíc je nutné vždy počítat s jejich nefrotoxickým efektem. Z tohoto pohledu se jeví racionálnější užívat bezpečnější léky s antiproteinurickým efektem, např. ACE-inhibitory, které mají sice zcela opačný efekt na renální hemodynamiku, ale které vykazují stejný efekt na glomerulární permeabilitu a selektivitu, i když pravděpodobně zcela jiným mechanismem.

## INTERAKCE NSA S LÉKY

Možné interakce NSA s ostatními léky se týkají především současného podávání s diuretiky, či antihypertenzivy, z hlediska revmatologa též cyklosporinu A. Přehled lékových interakcí NSA je uveden v tabulce 8.

Interakce NSA s diuretiky se týkají především *kličkových diuretik a kalium-šetřících diuretik.* Pokud jde o kličková diuretika (furosemid, kyselina etakrynová atd.), předpokládá se, že saluretická odpověď ledvin po jejich podání je částečně závislá na produkci intrarenálních PG. Účinkem PG se zvýší průtok krve dřeni ledvin, což je doprovázeno redukcí koncentrační kapacity. Proto současné použití NSA může vést k omezení diurézy navozené kličkovými diuretiky (1). Z praktického klinického hlediska tato interakce NSA není až tak výrazná, i když po vysazení se může překvapivě dostavit plná diuretická odpověď. U nemocných, kteří jsou dlouhodobě dobře zaléčeni při stabilních dávkách kličkových diuretik, si může současné dlouhodobější podávání NSA vynutit zvýšení dávek těchto diuretik.

Pokud jde o *kalium-šetřící diuretika* (antagonisté aldosteronu (spirolakton), či alimorid atd.), je celkem zřejmé, že současné podávání NSA může vyústit v potencování hyperkalemického efektu NSA, který již byl probrán výše.

Účinek *thiazidových diuretik* není v žádné závislosti na PG, a proto jejich efekt není ovlivněn současným podáním NSA.

Z klinické praxe je známo, že podávání NSA vede často ke zvýšení hodnot TK u stabilizovaných hypertoniků dosud kompenzovaných léčbou antihypertenzivy (43). Vysvětlení této farmakodynamické interakce není zcela jasné. NSA samy o sobě nemají žádný detekovatelný efekt ať již u zdravých jedinců, či neléčených hypertoniků. Pravděpodobně dominující mechanismus představuje opět snížení syntézy cévních a intrarenálních PG vedoucí k vazokonstrikci a snížené exkreci sodíku a vody. Zdá se, že tento účinek NSA se projevuje více u starších nemocných a u černochů. Dokumentován byl především u *betablokátorů a ACE-inhibitorů,* zejména kaptoprilu. Zde zřejmě dochází k supresi možného intermediálního účinku PG v antihypertenzním efektu ACE-inhibitorů. Poněkud méně vyjádřená je tato interakce NSA u *kalciových antagonistů.* Jak bylo uvedeno výše, týká se i diuretik, ale v menší míře i všech dalších antihypertenzních léků. Při dlouhodobém podávání NSA je proto obvykle nutné zvýšit dávky antihypertenziv, nezávisle na užívaném typu. Vyrovnat se s touto lékovou interakcí většinou nebývá příliš obtížné.

Zvláštní opatrnosti v podávání NSA je třeba u nemocných, kteří jsou léčeni *cyklosporinem A* (44), především při současně existujícím renálním onemocnění. Vlivem potencování nefrotoxicity obou léčiv může u některých nemocných vést podání i jen terapeutických dávek NSA k rychlému zhoršení renální funkce. Zvláště v těchto případech, spíše jako preventivní opatření, nabývá na důležitosti monitorace sérových hladin cyklosporinu A, resp. dávkování cyklosporinu podle zjištěných sérových hladin. Dále může dojít k významné hyperkalemii, zvlášť nebezpečné při současném snížení renální funkce. Hyperkalemie je vyvolána především prostým sečtením hyperkalemického účinku obou léčiv. Na druhou stranu je však nutno uvést, že malé dávky kyseliny acetylosalicylové by mohly mít preventivní efekt na cyklosporinovou nefrotoxicitu (48).

## LEDVINY ŠETŘÍCÍ NSA

Navzdory obecně širokému použití je aplikace NSA často limitována jejich nefrotoxickým potenciálem. Proto se dnes hledá NSA, které by nevykazovalo nežádoucí účinky na ledviny.

*Kyselina acetylosalicylová* (ASA) podávaná v nízkých dávkách selektivně inhibuje produkci destičkových PG, aniž by ovlivnila syntézu renálních PG. Mechanismus této selektivity je pravděpodobně závislý jednak na různé míře regenerace PGH-syntázy v ledvinách a v destičkách, jednak na možné nižší senzitivitě ASA k renální PGH-syntáze. Vzhledem ke své selektivitě je proto ASA podávaná v nízkých dávkách lékem volby k prevenci trombotických příhod u nemocných s preexistující chorobou ledvin bez rizika ohrožení renální funkce závislé na PG (47).

Zcela specifické je postavení ASA v graviditě (43). Obecně platí, že v graviditě by NSA vůbec neměla být podávána z důvodů ohrožení renální funkce matky, resp. především plodu, či novorozence. Je dobře známo, že patogeneze preeklampsie a retardace plodu je v úzké relaci ke snížení placentárního průtoku krve, který je způsoben konstrikcí a/nebo trombózou malých placentárních arterií. Ze 17 studií, které systematicky zkoumaly přínos ASA profy-

**Tab. 8. Klinicky významné interakce NSA s léky (z hlediska renálního).**

| Lék | Výsledný efekt |
|---|---|
| A. diuretika | |
| – kličková | snížení účinku diuretik |
| – $K^+$šetřící | hyperkalemie |
| B. antihypertenziva | |
| – ACE–inhibitory | snížení antihypertenzního |
| – antagonisté AGII–rec. | účinku |
| – betablokátory | event. hyperkalemie |
| – blokátory Ca–kanálu | |
| C. digoxin | vzájemné zvýšení toxicity |
| D. aminoglykozidy | inhibice ren. clearence |
| lithium | těchto látek |
| E. cyklosporin A | hyperkalemie |
| | snížení ren. průtoku krve |

**Tab. 9. Doporučená monitorace a preventivní opatření k eliminaci nežádoucích účinků NSA.**

| |
|---|
| Základní monitorace při léčbě NSA |
| – sérový kreatinin |
| – ionty (draslík) |
| – močový sediment |
| – kvantitativní proteinurie/24 h |
| Preventivní opatření |
| – minimální účinné dávky NSA |
| – eliminace rizikových faktorů |
| – NSA se selektivní inhibicí COX–2 |

laxe v graviditě, vyplynulo, že ASA je vhodné podávat v dávce 50—65 mg denně. Tato medikace však vedla k jen zcela minimální, statisticky nevýznamné redukci incidence preeklampsie, či nízké porodní hmotnosti. Uvedená zjištění jsou poněkud překvapivá vzhledem k široce doporučované preventivní medikaci ASA v graviditě (45).

Konečně ASA se týká i poznatek z poslední doby, zabývající se její rolí při biosyntéze lipoxinů. Endoteliální cyklooxygenáza II transformuje při přítomnosti ASA (ve své reziduální kapacitě) arachidonovou kyselinu na 15R-hydroxyeikosatetraenovou kyselinu (15R-HPETE). Ta je dále konvertovaná za pomoci aktivovaných polymorfonukleárů na 15-epilipoxin, který představuje novou podtřídu lipoxinů podobných svým účinkem lipoxinu $A_4$. Tyto nově vzniklé lipoxiny se mohou významně podílet na protizánětlivých účincích ASA tím, že přispívají podobně jako přirozené lipoxiny k rezoluci zánětu (49).

Z údajů poslední doby vyplývá, že *sulindak, nabumeton, ibuprofen* pravděpodobně působí nejméně nefrotoxicky (41). Ledviny šetřící vlastnosti sulindaku jsou dány přítomností renálně lokalizovaných oxidativních enzymů, které jsou schopné rychle konvertovat aktivní metabolity sulindaku na neúčinné metabolity. Vzhledem ke svému jedinečnému metabolismu je sulindak považován při krátkodobém použití za „renálně“ bezpečný a vhodný k používání zejména při přítomnosti rizikových faktorů. Na druhou stranu zatím nejsou k dispozici údaje o zvýšené bezpečnosti léčby při dlouhodobém používání sulindaku.

O *acetaminofenu* (paracetamolu) bylo prokázáno, že vede především k lokální inhibici PG v hypotalamu, kde působí svým antihypertickým a analgetickým efektem. Inhibice syntézy renálních PG je zcela minimální, avšak prakticky je dána jen inhibicí COX-1. Nicméně vzhledem k potencionálnímu účinku (při užití paracetamolu v analgetické směsi) na indukci analgetické nefropatie by mělo být zabráněno jeho pravidelnému užívání.

Zcela specifické je postavení selektivních inhibitorů COX-2, jak již bylo probráno výše. Při jejich aplikaci by nežádoucí účinky NSA měly být potlačeny na minimum, což potvrdily výsledky některých klinických studií (6). V současnosti se připravuje řada selektivních inhibitorů COX-2, které zatím nejsou rutinně k dispozici, např. CGP 282389 (preparát Flosulide firmy Ciba Geigy), NS 389 (Taisho Pharmac Co.), Dup 697 (Dupont Co.), či později cíleně vyvinuté látky s vysokou COX-2 selektivitou, např. SC 58125 (Searle Monsanto) a L 745 337 (Merck Frosst). Vyjímku tvoří *meloxicam* (preparát Movalis$^R$, firma Boehringer Ingelheim), který je v naší republice právě zaregistrován a měly by přijít na trh do konce roku 1997. Dosavadní zkušenosti s jeho podáváním jsou zatím povzbudivé (6). Dalším nadějným inhibitorem COX-2 je *nimesulid* (53), který je již v řadě zemí zaregistrován pod různými jmény. U nás je registrován jako preparát Aulin$^R$ (firma Helsinn Healthcare). Flusolid byl z dalšího vývoje stažen pro přílišnou nefrotoxicitu.

Podání NSA se již řadu let doporučuje i v léčbě renální koliky, kdy byl prokázán stejný efekt NSA jako při podání analgetik, včetně anodyn (54, 55). Největší zkušenosti jsou s podáváním diklofenaku, indometacínu a ketorolaku, které se používají především v parenterální formě (56). Zkušenosti jsou i s podáním v rektální formě (57) se srovnatelným efektem jako při intravenozní aplikaci. NSA se podávají hlavně jednorázově při kolice v běžných terapeutických dávkách, kdy se využívá jejich analgetického účinku. Existují ale i schémata několikadenní aplikace NSA (58) s cílem profylaxe recidivy renální koliky. Předpokládá se zde zprostředkovaný spazmolytický efekt NSA daný zablokováním syntézy $PGF_2$ a $TxA_2$, které mají přímou roli v konstrikční aktivitě hladkých svalů horních močových cest (59). V žádné z prací nebylo pozorováno zvýšené riziko nefrotoxicity NSA, nicméně i při této indikaci NSA by měla platit všechna doporučovaná preventivní opatření.

## PREVENCE RENÁLNÍHO POSTIŽENÍ PŘI PODÁVÁNÍ NSA

Při podávání NSA bychom neměli zapomenout na preventivní sledování nemocného, resp. na monitoraci jeho re-

nální funkce. Toto preventivní sledování je nutné zvlášť akcentovat u nemocných s přítomnými známými rizikovými faktory a u nemocných s preexistujícím renálním onemocněním. Vždy po zahájení léčby a dále v pravidelných intervalech je nutné vyšetřovat sérový kreatinin, ionty (především draslík) a močový sediment. Doporučuje se též občasné vyšetření kvantitativní proteinurie.

Součástí správné prevence nežádoucích účinků NSA je eliminace rizikových faktorů, které byly uvedeny výše. Samozřejmé by mělo být podávání co nejnižších účinných dávek NSA a pravidelné měření TK. Vhodné je též užívat NSA, která vykazují relativně nejnižší nefrotoxicitu. Perspektivní, ale zatím spíše věcí budoucnosti se jeví podávání NSA se selektivní inhibicí COX-2, především u nemocných s rizikovými faktory.

Z hlediska dalšího poznání problematiky nežádoucích účinků NSA ve vztahu k ledvinám lze doporučit provedení následujících multicentrických studií:

1. Provedení jasně a přesně cílených kontrolovaných studií zaměřených na renální a kardiovaskulární bezpečnost chronické léčby NSA, zejména pak v podmínkách preexistující renální choroby.

2. Provedení studií zaměřených na stanovení rizika nefrotoxicity kombinovaného podávání NSA s jinými analgetiky a/nebo kofeinem.

## ZÁVĚRY

Používání NSA u běžné populace je bezpečné a efektivní, pokud jsou NSA podávána v terapeutických dávkách po limitovanou časovou periodu.

Nemocní s preexistujícími rizikovými faktory jsou náchylnější až k život ohrozující toxicitě NSA, především vznikem ARS a závažných poruch minerálového a vodního metabolismu. ARS vyvolané podáváním NSA je obvykle reverzibilní.

Při podávání NSA během gravidity může dojít až k těžkému omezení, či selhání renální fukce novorozence.

Nejsou k dispozici žádná data týkající se efektu NSA na progresi chronické renální nedostatečnosti.

Renální papilární nekróza a chronické renální selhání je ve vazbě na dlouhodobé podávání NSA, hlavně ve vyšších než doporučených dávkách. Neexistují však žádná akceptovatelná epidemiologická, či klinická data týkající se rizika vzniku chronické renální nedostatečnosti, či selhání ledvin a vzniku renální papilární nekrózy.

Znalost případných nežádoucích účinků by měla hrát důležitou roli při výběru NSA u každého nemocného.

Znalost problematiky nežádoucích účinků NSA ve vztahu k ledvinám je důležitá pro každého lékaře předepisujícího tyto léky, zvláštní důležitosti nabývá pro revmatology.

Pacienti, kteří berou NSA pravidelně, či ve vyšších než doporučených dávkách, by měli být zcela jasně a přesně informováni o možné nefrotoxicitě NSA.

## LITERATURA


**1. Whelton, A.:** onsteroidal anti-inflammatory drugs: Effects on kidney function. S. 163—167. In: Greenberg, A. (Ed.): Primer on Kidney Diseases. San Diego, Academic Press 1994.

**2. Bennett, W.M., Henrich, W.L., Stoff, J.S.:** The renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Summary and recommendations. Amer J Kidney Dis, 28, 1996, Suppl. 1, s. S56—S62.

**3. Smith, W.L., DeWitt, D.L.:** Biochemistry of prostaglandin endoperoxidase H snythase-1 and synthase-2 and their differential susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Semin Nephrol, 15, 1995, s. 179—194.

**4. Rovenský, J., Stančíková, M., Ferenčík, M., Rybár, I., Lukáč, J.:** Prostaglandíny, zápal a nesteroidné antireumatiká. Rheumatologia, 10, 1996, s. 121—130.

**5. Kriška, M., Kristová, V.:** Nesteroidné antiflogistiká — riziká farmakoterapie. Čes Revmatol, 3, 1995, Suppl. 1, s. 7—11.

**6. Vencovský, J., Štolfa, J., Pavelka, K.:** Nové poznatky o mechanismu účinku protizánětlivých léků. Čes Revmatol, 4, 1996, s. 70—75.

**7. Pavelka, K.:** Směry vývoje nesteroidních antirevmatik. Čes Revmatol, 4, 1996, s. 3—6.

**8. Vane, J.R.:** Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin like drugs. Nature, 231, 1971, s. 232—235.

**9. Xie, W., Robertson, D.L., Simmons, D.L.:** Mitogen-inducible prostaglandin G/H synthase: a new target for NSAID. Drug Develop Res, 25, 1992, s. 249—265.

**10. Pavelka, K.:** Gastropatie po aplikaci nesteroidních atirevmatik. Čes Revmatol, 1, 1993, s. 22—31.

**11. Diestel, M., Bluhmki, E.:** Global analysis of safety of a new NSAID Meloxicam, a new enolic acid derived NSAID. Rheum Europ, 24, 1995, Suppl. 3, s. E259.

**12. Schramek, H., Coroneos, E., Dunn, M.J.:** Interactions of the vasoconstrictor peptides, angiotensin II and endothelin-1, with vasodilatatory prostaglandins. Semin Nephrol, 15, 1995, s. 195—204.

**13. Palmer, B.F., Henrich, W.L.:** Clinical acute renal failure with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Semin Nephrol, 15, 1995, s. 214—227.

**14. Murray, M.D., Brater, C.:** Renal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Ann Rev Pharmacol Toxicol, 32, 1993, s. 435—465.

**15. Whaton, A., Stout, R.L., Spilman, P.S., Klassen, D.K.:** Renal effects of ibuprofen, piroxicam and sulindac in patients with asymptomatic renal failure. A prospective, randomized, crossover comparison. Ann Intern Med, 112, 1990, s. 578—592.

**16. Mann, J.F., Goerig, M., Brune, K., Luft, F.C.:** Ibuprofen as on over-the-counter drug: Is there a risk for renal injury? Clin Nephrol, 39, 1993, s. 1—5.

**17. Warren, G.V., Korbet, S.M., Schwartz, M.M., Lewis, E.J.:** Minimal glomerulopathz associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Amer J Kidney Dis, 13, 1989, s. 127—135.

**18. Radford, M.G., Holley, K.E., Grande, J.P. et al.:** Reversible membranous associated with use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. J Amer med Ass, 276, 1996, s. 466—449.

**19. Dunn, M.J., Hood, V.L.:** Prostaglandins and the kidney. Amer J Physiol, 233, 1977, s. F196—184.

**20. McGiff, J.C., Crowshaw, K., Terrango, N.A., Malik, K.U., Lonigro, A.J.:** Differential effect of noradrenaline and renal nerve stimulation on vascular resistence in the dog kidney and the release of a prostaglandin E-like substance. Clin Sci, 42, 1972, s. 233—242.

**21. McGiff, J.C., Crowshaw, K., Terrango, N.A., Lonigro, A.J.:** Release of a prostaglandin-like substance into renal venous blood in response to angiotensin II. Circulat Res, 27, 1970, Suppl. 1, s. 121—130.

**22. Levine, L., Moskowitz, M.A.:** Alpha and beta adrenergic stimulation of arachidonic acid metabolism cells in culture. Proc Natl Acad Sci USA, 76, 1979, s. 6632—6636.

**23. Zusman, R.M., Keiser, H.R.:** Prostaglandin biosynthesis by rabbit renomedullary intersticial cells in tissue culture; stimulation by angiotensin II, bradykinin and vasopresin. J clin Invest, 60, 1970, s. 215—223.

**24. Bultasová, H.:** Biosyntesa ikosanoidů. S. 14—26. In: Pinsker? Ikosanoidy ve vnitřním lékařství. Praha, Avicenum 1990.

**25. Pugliese, P., Cinotti, G.A.:** Nonsterodial anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and the kidney. Nephrol Dial Transplant, 12, 1997, s. 386—388.

**26. Meade, E.A., Smith, W.L., DeWitt, D.L.:** Differential inhibition of prostaglandin endoperoxidase synthase (cyclooxygenase) isoenzymes by aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. J Biol Chem, 268, 1993, s. 6610—6614.

**27. Clive, D.M., Stoff, J.S.:** Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. New Engl J Med, 310, 1994, s. 563—572.

**28. Rose, B.D.:** Electrolyte complications. S. 237—238. In: UpTodate in Medicine, Wellesley 4, 1996.

**29. Delmas, P.D.:** Non-steroidal anti-inflammatory drugs and renal function. Brit J Rheumatol, 34, 1995, Suppl. I, s. 25—28.

**30. Pugliese, F., Cinotti, C.A.:** Biochemistry and pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and renal prostaglandins. S. 134—136.

**31. Pugliese, F., Ciabatoni, G.:** The role of prostaglandins in the control of renal function: renal effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Clin Exp Rheumatol, 2, 1994, s. 345—352.

**32. Wheaton, A.:** Renal effects of over-the-counter analgesic. J Clin Pharmacol, 35, 1995, s. 454—463.

**33. Rose, B.D.:** Prostaglandins and the kidney. S. 988—999. In: UpTodate in Medicine. Wellesley, 4, 1996.

**34. Remuzzi, A., Remuzzi, G.:** The effect the nonsteroidal antiinflammatory drugs on renal glomerular filtration of protein and their therapeutic utility. Semin Nephrol, 19, 1995, s. 236—243.

**35. Merta, M.:** Analgetická nefropatie. S. 137—138. In: Schück et al. (Eds.): Klinická nefrologie. Praha, Medprint 1996.

**36. Eknoyan, G.:** Renal papilary necrosis. S. 182—184. In: Greenberg, A. (Ed.): Primer on Kidney Diseases. San Diego, Academic Press 1994.

**37. Matoušek, K., Elseviers, M.M., Devečkay, D., Horáčková, M., Turek, T., De Broe, M.E.** and the Group of Czech and Slovak Nephrologists: Incidence of analgesic neohropathy among patients undergoing renal replacement therapy in Czech republic and Slovak republic. Nephrol Dial Transplant, 11, 1996, s. 1048—1051.

**38. Gans, K.R., Galbraith, W., Roman, R.J. et al.:** Anti-inflammatory and safety profile of DuP 697, a novel orally effective prostaglandin synthesis. J Pharmacol Exp Ther, 1990, s. 180—187.

**39. Patrono, C., Dunn, M.J.:** The clinical significance of inhibition of renal prostaglandin synthesis. Kidney Int, 32, 1987, s. 1—12.

**40. Wheaton, A., Hamilton, C.W.:** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Effects on kidney function. J Clin Pharmacol, 31, 1991, s. 558—598.

**41. Skeith, K.J., Wright, M., Davis, P.:** Differences in NSAID tolerability profiles. Drug Safety, 10, 1994, s. 183—195.

**42. Singh, G., Rmey, D.R., Morfeld, D., Fries, J.F.:** Comparative toxicity of non-steroidal anti-inflammatory agents. Pharmac Ther, 62, 1994, s. 175—191.

**43. Mené, P., Pugliese, F., Patrono, C.:** The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on human hypertensive vasculare disease. Semin Nephrol, 15, 1995, s. 244—252.

**44. Sechser, T.:** Nežádoucí účinky cyklosporinu A a jeho interakce s ostatními farmaky. S. 63—66. In: Maťha a spol. (eds.): Cyklosporín A. Praha, Grada Publishing 1994.

**45. Patrono, C.:** Aspirin as a antiplatelet drug. New Engl J Med, 330, 1994, s. 1287—1294.

**46. Kleinknecht, D., Landris, P., Goldfarb, B.:** Analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory drug associated acute renal failure: A prospective study. Clin Nephrol, 25, 1986, s. 275—281.

**47. Winchester, J.F.:** Therapeutic use of aspirin in renal disease. Amer J Kidney Dis, 28, 1996, s. S20—S23.

**48. Adams, K.E., Brown, P.A.J., Heys, S.D., Whiting, P.H.:** Alleviation of experimental cyclosporin A nephrotoxicity by low dose aspirin in the rat. Biochem Pharmacol, 46, 1993, s. 2104—2108.

**49. O'Meara, Y.M., Brady, H.R.:** Lipoxins, leukocyte recruitment and the resolution phase of acute glomerulonephritis. Kidney Int, 51, 1997, s. S56—S61.

**50. Wallace, J.L.:** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy. The second hundred years. A review. Gastroenterology, 112, 1997, s. 1000—1012.

**51. O'Callaghan, C.A., Andrews, P.A., Ogg, C.S.:** Renal disease and use of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs. Brit Med J, 308, 1994, s. 110—111.

**52. Fernnado, A.H., Thomas, S., Temple, R.M., Lee, H.A.:** Renal failure after topical use of NSAID (letter). Brit Med J, 308, 1994, s. 533.

**53. Senna, G.E., Passalacqua, G., Andri, G., Dama, A.R., Albano, M., Fregonese, L., Andri, L.:** Nimesulid in the treatment of patients intolerant of aspirin and other NSAIDs. Drug Safety, 14, 1996, s. 94—103.

**54. Labracque, M., Dostaler, L.P., Rouselle, R., Nguyen, T., Poirier, S.:** Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of acute renal colic. A meta-analysis. Arch Intern Med, 154, 1994, s. 1381—1387.

**55. Sandhu, D.P.S., Iacovou, J.W., Fletcher, M.S., Philip, N.H., Arkell, D.G.:** A comparison of intramuscular ketorolac and pethidine in the alleviation of renal colic. Brit J Urol, 74, 1996, s. 690—693.

**56. Laerum, E., Ommundsen, O.E., Gronseth, J.E., Christiansen, A., Fagertun, H.E.:** Intramuscular diclofenac versus intravenous indomethacin in the treatment of acute renal colic. Europ Urol, 30, 1996, s. 358—362.

**57. Nelson, C.E., Nyalander, C., Olsson, R., Pettersson, B.A., Wallstrom, T.:** Rectal v. intravenous administration of indomethacin in the treatment of renal colic. Arch Chir Scand, 154, 1988, s. 253—355.

**58. Laerum, E., Ommundsen, O.E., Gronseth, J.E., Christiansen, A., Fagertun, H.E.:** Short-term prophylaxis with diclofenac against recurrent renal colic. A placebo controlled duble-blind study. Tidsskr Nor Laegerforen, 116, 1996, s. 2873—2874.

**59. Zwergel, U., Zwergel, Th., Leis, H.J., Gleispach, H., Alexandridis, T., Belletz, M., Kristen, R.:** Eicosanoid synthesis in the isolated human renal pelvis und bladder. Brit J Urol, 67, 1991, s. 246—250.

Redakcie došlo 3.4.1997.

Adresa autora: MUDr. I. Rychlík, U nemocnice 2, 128 08 Praha 2, Česká republika.