

Poaminoglikozydowa ostra niewydolność nerek (ONN) u chorej z mukowiscydozą – opis przypadku

W artykule przedstawiamy przypadek chorej z mukowiscydozą, u której rozwinęła się ostra niewydolność nerek po leczeniu amikacyną. Omawiamy zmiany kinetyki aminoglikozydów (AA) u chorych z mukowiscydozą, przebieg ostrej niewydolności nerek po AA, czynniki ryzyka jej wystąpienia i wpływ schorzenia na jej występowanie. Omawiamy zalecenia co do stosowania aminoglikozydów u chorych z mukowiscydozą ze zwróceniem szczególnej uwagi na konieczność podawania leku w jednorazowej dawce dziennej, krótki czas leczenia oraz kontrolę stężenia leku w surowicy.

(NEFROL. DIAL. POL. 2007, 11, 30-32)

Cystic fibrosis patient with acute renal failure (ARF) after aminoglycoside treatment – a case report

In the article we present a case of the patient with cystic fibrosis (CF), who developed acute renal failure (ARF) after treatment with amikacin. We discuss changes of aminoglycoside (AA) pharmacokinetics in CF patients, etiology of acute renal failure after AA and factors that increase the risk of ARF occurrence. We describe recommendations of aminoglycoside administration in CF patients, paying attention to the necessity of single daily dose administration, short time of treatment and monitoring serum drug concentration.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2007, 11, 30-32)

Wstęp

Mukowiscydoza (zwłóknienie torbielowe, ang. *cystic fibrosis*) jest najczęstszą uwarunkowaną genetycznie chorobą monogenową. Występuje raz na 2500 urodzeń wśród osób rasy białej. Główną przyczyną zachorowań i zgonów wśród chorych na mukowiscydozę są choroby płuc. Nawracające infekcje układu oddechowego wymagają zastosowania adekwatnej antybiotykoterapii. Często stosowane leczenie polega na jednoczesnym podaniu antybiotyku aminoglikozydowego (AA) oraz beta-laktamowego [18]. Takie połączenie zapewnia działanie synergistyczne leków oraz zapobiega rozwojowi oporności wśród patogenów [2]. AA wykazują wysoką skuteczność w terapii zwłaszcza zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-ujemne. Jednak ich nefro- i ototoksyczność oraz stosunkowo wąski zakres terapeutyczny czynią leczenie mniej bezpiecznym [9]. Mukowiscydoza jest chorobą, w której obserwuje się odmienną farmakokinetykę wielu leków. Chorzy ci zwykle dobrze tolerują terapię AA, a częstość pojawiania się ich nefrotoksyczności zdaje się być niższa w porównaniu z populacją bez mukowiscydozy [15]. W tym zakresie istnieją jednak kontrowersje w piśmiennictwie [4,8,13]. Poniżej przedstawiamy opis przypadku chorej z mukowiscydozą i poaminoglikozydową ostrą niewydolnością nerek.

Opis przypadku

19-letnia kobieta z mukowiscydozą i rozstrzeniami oskrzeli w przebiegu tej choroby została prze-

niesiona do Kliniki z innego ośrodka z powodu biochemicznych cech ostrej niewydolności nerek. Wcześniej chora była wielokrotnie hospitalizowana i nie stwierdzano u niej cech choroby nerek. Przy przyjęciu nie wykonano badania ogólnego moczu. Z powodu infekcyjnego zaostrzenia choroby podstawowej podawano chorej amikacynę (1 g/dobę w dwóch dawkach podzielonych) oraz ceftazidim (6 g/dobę). Terapię kontynuowano przez 12 dni. Z powodu utrzymujących się duszności i podejrzenia zatorowości płucnej wykonano u chorej tomografię komputerową klatki piersiowej z podaniem środka kontrastowego. Od 11 doby antybiotykoterapii obserwowano narastające wartości stężenia kreatyniny 1,2 mg/dl - 1,9 mg/dl - 2,1 mg/dl. Zaprzestano podawania amikacyny i ceftazidimu, włączono werapamil, amlodypinę oraz furosemid (120 mg/dobę). W badaniu ogólnym moczu stwierdzono białkomocz 1,6 g/dobę, krwinkomocz i leukocyturię. W trakcie hospitalizacji stwierdzono narastające obrzęki podudzi, jednorazowo podwyższone wartości ciśnienia tętniczego do 170/100mmHg. Nie zaobserwowano zmiany w ilości oddawanego moczu a diureza dobową wynosiła 1500-2000 ml. W badaniu USG nerek stwierdzono: prawa 13 cm, lewa 11,8 cm o podwyższonej echogeniczności miąższu i oceniono je jako powiększone u chorej o wzroście 158 cm. Zdecydowano o przeniesieniu pacjentki do Kliniki Nefrologii. Przy przyjęciu stwierdzono obrzęki podudzi oraz tachykardię 120/min. W badaniach biochemicznych: stężenie kreatyniny wynosiło 2,28mg/dl, mocznika 91 mg/dl, białkomocz 6,5 g/dobę.

Stanisław NIEMCZYK

Ewa FILIPOWICZ

Katarzyna KUCHARSKA

Joanna MATUSZKIEWICZ-ROWIŃSKA

Katedry i Kliniki Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych w Warszawie

Kierownik Kliniki:

Prof. dr hab. med.

Joanna Matuszkiewicz-Rowińska

Słowa kluczowe:

- mukowiscydoza
- aminoglikozydy
- nefrotoksyczność
- ostra niewydolność nerek

Key words:

- cystic fibrosis
- aminoglycosides
- nephrotoxicity
- acute renal failure

Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Stanisław Niemczyk
Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1
Tel.: + 48 22 599 26 58, + 48 22 599 26 60,
Fax + 48 22 599 16 58
e-mail: sniemcz@amwawedu.pl

Stwierdzono również niedokrwistość mikrocytarną (hemoglobina 9 g/dl, hematokryt 27%, MCV 75,7 fl, MCH 24,6 pg) cechy niedoboru żelaza (ferrytyna 12,85 ng/ml, żelazo 20 µg/dl). Rozpoznano ostrą poaminoglikozydową niewydolność nerek. Zwiększono dawkę leków moczopędnych do 160 mg/d oraz doustną podaż płynów. Diureza w trakcie hospitalizacji wynosiła do 3000 ml/d. Uzyskano ustąpienie obrzęków. Stężenie kreatyniny uległo normalizacji (1,16 mg/dl). Białkomocz zmniejszył się do 3,5 g/d. Uzupełniono niedobór żelaza drogą dożylną z poprawą wartości morfologii krwi i parametrów krwinkowych (stężenie hemoglobiny wynosiło 9,3 g/dl, hematokryt 29%, MCV 80 fl, MCH 26 pg). Hospitalizacja trwała 14 dni. Po kilku tygodniach od wypisu z Kliniki u pacjentki stwierdzono stężenie kreatyniny 1,15 mg/dl a białkomocz zmniejszył się do poniżej 1 g/dobę. Po kilku tygodniach uzyskano informację, że chora z powodu kolejnego infekcyjnego zaostrzenia choroby podstawowej była ponownie hospitalizowana w Klinice Chorób Płuc.

Omówienie

Nieprawidłowy przez błonowy transport jonów u chorych z mukowiscydozą powoduje powstawanie bardzo gęstej, lepkiej wydzieliny śluzowej co zaburza funkcję gruczołów wydzielania zewnętrznego. Do najczęściej występujących objawów należą niewydolność trzustki oraz przewlekłe i nawracające zakażenia układu oddechowego. Upośledzenie mechanizmów oczyszczania śluzowo-rzęskowego w drogach oddechowych wywołuje również przewlekłą kolonizację bakteryjną oraz rozwój rozstrzeni oskrzeli. W badaniach bakteriologicznych płwociny i wydzieliny oskrzelowej najczęściej stwierdza się mieszaną florę bakteryjną, m.in. *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* [8,16]. Ze względu na zakres działania przeciwbakteryjnego AA są często stosowane w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą. Mukowiscydoza jest chorobą, w której obserwuje się odmienną farmakokinetykę wielu leków. W przypadku AA chodzi o zwiększony klirens nerkowy tych leków oraz zwiększoną objętość dystrybucji. W przeprowadzonym badaniu po podaniu standardowej dawki AA uzyskano niższe stężenia leku w surowicy w porównaniu z chorymi nie obciążonymi mukowiscydozą [7]. Przyczyny tych odmienności pozostają nadal słabo poznane.

Działanie bakteriobójcze AA zależy od ich maksymalnego stężenia uzyskiwanego po podaniu leku oraz od tzw. efektu postantybiotykowego, polegającego na tym, że działanie bakteriobójcze utrzymuje się nawet wtedy, gdy stężenie leku w surowicy spada poniżej minimalnego stężenia hamującego (MIC) i jest tym większe im wyższe było szczytowe stężenie leku [12]. Pierwsze doniesienia o nefrotoksyczności AA pochodzą z 1945 roku. Główną jego przyczyną jest gromadzenie AA w liposomach komórek nabłonka cewek bliższych kory nerek. W mitochondriach komórek cewek dochodzi do powstania produktów redukcji tlenu m.in. nadtlenu wodoru, rodnika hydroksylowego [17]. Kumulacja AA i rozpad liposomów powodują martwicę komórek i rozwój ostrej niewydolności nerek, pewne znaczenie ma

również bezpośrednie działanie zgromadzonego leku na produkcję białek. Chorzy leżący AA mają dość często tubulopatię objawiającą się zwiększoną nerkową utratą jonów potasu, magnezu i wapnia. W stwierdzeniu jej pomocne jest oznaczenie stężenia N-acetylo-beta-D-glukozaminidazy bądź beta2-mikroglobuliny. Obecnie wyżej wymienione oznaczenia stosowane są wyłącznie w badaniach naukowych, nie mają zastosowania w praktyce klinicznej [15]. Do czynników ryzyka rozwoju niewydolności nerek zalicza się głównie czas trwania leczenia oraz stosowanie innych potencjalnie nefrotoksycznych leków takich jak duże dawki furosemidu, wankomycyny, kolistyny, ceftazidimu. Pojawiają się doniesienia, iż połączenie AA i ceftazidimu może zwiększyć ryzyko choroby nerek u osób z mukowiscydozą [14]. Znaczenie ma również ogólny stan chorego i zaburzenia elektrolitowe. Nefrotoksyczność ujawnia się najczęściej jako ostra martwica cewek. Współistniejące ostre śródmiąższowe zapalenie nerek zdaje się nie mieć wystarczającego nasilenia by zredukować w znaczący sposób GFR. Może ono wynikać z włączenia do terapii ceftazidimu [14]. Nasilony białkomocz u naszej chorej sugeruje współistnienie u niej także takiego mechanizmu uszkodzenia nerek.

U osób z mukowiscydozą z powodu przewlekłej kolonizacji dróg oddechowych przez bakterie, które stymulują układ odpornościowy dochodzi do produkcji przeciwciał. Tworzące się kompleksy immunologiczne mogą wpływać na rozwój nefropatii, która w połączeniu z innymi czynnikami np. terapią AA może pogarszać funkcję nerek [1]. Opisywano również bardzo rzadkie przypadki rozwoju amyloidozy u osób z mukowiscydozą [5]. Innym potencjalnie groźnym powikłaniem jest rozwój niewydolności nerek po podaniu radiologicznych środków kontrastowych. Należy zatem pamiętać o zastosowaniu odpowiedniego przygotowania pacjenta z mukowiscydozą przed planowanym badaniem, zwłaszcza w trakcie terapii AA lub też unikać badań ze stosowaniem kontrastu w trakcie leczenia AA [3]. Opisywana chora miała wykonywane badania kontrastowe przy jednoczesnym leczeniu AA, bez kontroli czynności nerek i specjalnej procedury przygotowawczej. Nie jest wykluczone, że mogło mieć to sprzyjający wpływ na neurotoksyczne działanie AA.

Do innych aspektów terapii AA należy sposób dawkowania tych leków. Standardem staje się podawanie tych antybiotyków w jednej dawce dziennej [10]. Korzyści dawkowania AA jeden raz dziennie wynikają z ich właściwości farmakokinetycznych. Ponieważ efekt bakteriobójczy zależy od maksymalnego stężenia leku po podaniu, stosowanie całej dobowej dawki leku jednocześnie daje wyższe stężenie antybiotyku i lepszy efekt. AA wykazują wówczas wspomniany wcześniej długotrwały efekt postantybiotykowy, który zapobiega wzrostowi bakterii, pomimo niskiego stężenia leku w surowicy (co ma miejsce zwłaszcza przy podawaniu leku co 24 godziny). Podawanie antybiotyku w jednej dużej dawce powoduje szybkie wysycenie mechanizmów transportujących AA do komórek nabłonka cewek bliższych, czego efektem jest niższa nefrotoksyczność wynikająca z niższego gromadzenia leku w

tej tkance. Nie należy jednak zapominać o modyfikacji całkowitej dawki leku w zależności od czynności nerek [14]. Ze względu na odmienną farmakokinetykę AA u osób z mukowiscydozą podczas terapii, niezależnie od sposobu dawkowania, zaleca się regularną kontrolę stężenia leku w surowicy (co nie jest standardem u pozostałych chorych), monitorowanie parametrów nerkowych oraz stężenia elektrolitów. Konieczne jest również powstrzymanie się od podawania innych potencjalnie nefrotoksycznych leków m.in. dużych dawek furosemidu, niesteroidowych leków przeciwzapalnych [14]. W celu ograniczenia działań niepożądanych AA w czasie stosowania dożylnego, podawano je w inhalacji [11]. Terapia AA w inhalacji również nie chroni pacjentów z mukowiscydozą przed rozwojem ostrej martwicy cewek nerkowych a efekt działania może być mniejszy. Przeprowadzone badanie potwierdziło, iż podawana wzięwnie tobramycyna jest wchłaniana do krwi i może mieć toksyczny wpływ na nerki [6].

Po zastosowaniu terapii AA u przedstawianej chorej, podobnie jak u pacjentów opisywanych w cytowanym piśmiennictwie, pojawiły się objawy ostrej niewydolności nerek. Przemawia za tym czas jej pojawienia się (11 doba leczenia) oraz pomyślny przebieg. Nefrotoksyczny efekt amikacyny mógł być nasilony przez jednoczesne podanie ceftazidimu (śródmiaższowe zapalenie nerek) a także środka kontrastowego podczas badania TK. Za złożonym efektem nefrotoksycznym może przemawiać nasilony białkomocz, zazwyczaj nie występujący w onn po AA. Odnosząc się do sposobu dawkowania AA, można postawić tezę, iż podanie leku w sugerowany w piśmiennictwie bezpieczniejszy sposób (jeden raz dziennie) mógłby zapobiec działaniu nefrotoksycznemu AA. Nie oznacza to jednak, iż poprzez sam sposób dawkowania można całkowicie wyeliminować ryzyko pojawienia się dysfunkcji nerek. Analizując przebieg przeprowadzonej antybiotykoterapii należy stwierdzić, iż w tym przypadku wskazane byłoby oznaczenie stężenia leku w surowicy a także skrócenie okresu stosowania leku. Po przeniesieniu chorej do naszej Kliniki zmodyfikowano leczenie diuretyczne i uzyskano normalizację parametrów nerkowych. Taki pozytywny przebieg ostrej niewydolności nerek jest dość charakterystyczny dla poaminoglikozydowej ich dysfunkcji. Ze względu na chorobę podstawową istnieje duże prawdopodobieństwo pojawienia się kolejnych wymagających antybiotykoterapii zaostrzeń infekcyjnych. Wówczas należy zachować szczególną ostrożnością przy powtórnych włączeniach do terapii AA pamiętając, że raczej powinno się unikać tej terapii. Konieczna będzie również kontrola stężenia AA w surowicy. Pomimo ryzyka rozwoju ostrej niewydolności nerek należy pamiętać, że po zastosowaniu wymienionych środków ostrożności, AA stanowią wartościową grupę leków stosowanych w leczeniu osób z mukowiscydozą.

Piśmiennictwo

1. Abramowsky C.C.R., Swinehart G.L.: The nephropathy of cystic fibrosis: a human model of chronic nephrotoxicity. Hum. Pathol. 1982, 13, 934.
2. Beringer P. M., Vinks A.A., Jelliffe R.W., Shapiro

- B.J.:** Pharmacokinetics of Tobramycin in Adults with Cystic Fibrosis: Implications for Once- Daily Administration. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000, 4, 809.
3. **Cunha M.A., Schor N.:** Effects of gentamicin, lipopolysaccharide, and contrast media on immortalized proximal tubular cells. *Ren Fail.* 2002, 24, 689.
 4. **Drew J., Watson A.R., Smyth A.:** Acute renal failure and cystic fibrosis. *Arch. Dis. Childhood.* 2003, 88, 646.
 5. **Gaffney K., Gibbons D., Keogh B., Fitzgerald M.X.:** Amyloidosis complicating cystic fibrosis. *Thorax* 1993, 48, 949
 6. **Hoffmann I.M., Rubin B.K., Iskandar S.S. et al.:** Acute renal failure in cystic fibrosis: association with inhaled tobramycin therapy. *Pediatr. Pulmonol.* 2002, 34, 375.
 7. **Horrevorts A.M., Driessen O.M., Michel M.F., Kerrebijn K.F.:** Pharmacokinetics of antimicrobial drugs in cystic fibrosis. Aminoglycoside antibiotics. *Chest* 1988, 94, 120.
 8. **Lording A., McGaw J., Dalton A. et al.:** Pulmonary infection in mild variant cystic fibrosis: Implications for care. *J. Cyst. Fibros.* 2006, 5, 101
 9. **Mingeot-Leclercq M.P., Tulkens P.M.:** Aminoglycosides: Nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999, 43, 1003.
 10. **Niemczyk S., Stopiński M.:** Antybiotyki aminoglikozydowe- Czy podawać je w jednorazowej dziennej dawce? Spojrzenie lekarzy praktyków. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1998, 99, 348.
 11. **Ramsey B.W., Dorkin H.L., Eisenberg J.D. et al.:** Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1993, 328, 1740.
 12. **Edson R.S., Terrell C.L.:** The Aminoglycosides. *Mayo Clinic Proceedings* 1999, 74, 519.
 13. **Samaniego-Picota M.D., Whelton A.:** Amino-glycoside-Induced Nephrotoxicity in cystic Fibrosis: A Case Presentation and Review of the Literature. *Am. J. Ther.* 1996, 3, 248.
 14. **Kennedy S.E., Henry R.L., Rosenberg A.R.:** Antibiotic-related renal failure and cystic fibrosis. *J. Paediatr. Child Health* 2005, 7, 382.
 15. **Tan K. H.V., Mulheran M., Knox A.J. et al.:** Aminoglycoside Prescribing and surveillance in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003, 167, 819.
 16. **Wahab A.A., Janahi I.A., Marafia M.M., El-Shafie S.:** Microbiological identification in cystic fibrosis patients with CFTR I1234V mutation. *J. Trop. Pediatr.* 2004, 50, 229.
 17. **Walker P.D., Barri Y., Shah S.V.:** Oxidant mechanisms in gentamicin nephrotoxicity. *Ren. Fail.* 1999, 219, 433.
 18. **Vic P., Atego S., Turck D. et al.:** Efficacy, tolerance, and pharmacokinetics of once daily tobramycin for pseudomonas exacerbations in cystic fibrosis. *Arch. Dis. Child.* 1998, 78, 536.