

## INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ - CONSECINȚĂ A TERAPIEI CU PERINDOPRIL ȘI KETOPROFEN

CAMELIA DENISA BUCȘA<sup>1</sup>, IRINA CAZACU<sup>1</sup>, ANDREI ACHIMAȘ-CĂDARIU<sup>2</sup>, ANDREEA MARIA FARCAȘ<sup>1</sup>, MARIUS TRAIAN BOJIȚĂ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centrul de Cercetări privind Informarea asupra Medicamentului, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

<sup>2</sup>Spitalul Clinic CF Cluj-Napoca

### Rezumat

*Asocierea antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS) la terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) constituie un factor de risc pentru dezvoltarea insuficienței renale acute (IRA). Dorim să prezentăm cazul unei paciente de 62 de ani, care se internează în spital cu infecție a tractului urinar și insuficiență renală acută. La internare pacienta descrie greață, inapetență, astenie, adinamie, prezentând de asemenea disurie, polachiurie, oligurie și deshidratare. Valorile creatininei, ureei serice și potasiului seric au fost mai mari decât valorile normale. Pacienta este cunoscută cu hipertensiune arterială esențială stadiul I, hepatită cronică virală C activă (fără tratament cu interferon), spondiloartroză diseminată cu radiculalgii și noduli tiroidieni cu eutiroidism și urmează tratament cu perindopril, ketoprofen și silimarină de aproximativ 10 luni.*

*Evaluarea reacției adverse prin algoritmul Karch-Lasagna modificat a indicat o relație probabilă între IRA și administrarea celor două medicamente.*

**Cuvinte cheie:** reacție adversă, interacțiune medicamentoasă, insuficiență renală acută indusă medicamentos.

### ACUTE RENAL FAILURE AS A CONSEQUENCE OF PERINDOPRIL AND KETOPROFEN THERAPY

#### Abstract

*Acute renal failure (ARF) due to ACE inhibitors is a well known adverse drug reaction. Adding non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) to the angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors therapy is a risk factor which precipitates the development of ARF. In our case, a 62-year-old woman is admitted to hospital with urinary tract infection and ARF. The patient describes nausea, loss of appetite, weakness, also presenting dysuria, pollakiuria, oliguria and dehydration at the admission. Serum creatinine, urea and potassium values are above the upper normal limits. The patient is also known with arterial hypertension 1<sup>st</sup> stage, viral hepatitis, spondylarthrosis and thyroid lymph nodes and she has been on therapy with perindopril, ketoprofen and silybinum for the last 10 months.*

*The Karch-Lasagna probability scale indicated a probable relationship between ARF and the administration of the combination of the two drugs.*

**Keywords:** adverse drug reaction, drug-drug interaction, drug induced acute renal failure.

Articol intrat la redacție în data de: 25.03.2011

Primit sub formă revizuită în data de: 24.06.2011

Acceptat în data de: 24.06.2011

Adresa pentru corespondență: cfarah@umfcluj.ro

## INTRODUCERE

Având un rol esențial în eliminarea medicamentelor, rinichii sunt deosebit de susceptibili la efectele toxice ale acestora. Printre afecțiunile renale induse medicamentos se numără insuficiența renală acută (30% din cazurile de insuficiență renală acută IRA sunt cauzate de medicamente), nefrita interstițială acută, necroza tubulară acută, glomerulonefrita etc. [1].

IRA este una din reacțiile adverse cunoscute ale inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), și se manifestă în special în prezența unor factori de risc: hipovolemie (datorată vărsăturilor, diareei sau diurezei excesive), boală cronică renală, insuficiență cardiacă congestivă, ciroză hepatică, diabet sau asocierea IECA cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau/și diuretice [1-4].

## PREZENTARE CAZ

Pacienta în vârstă de 62 de ani, cunoscută cu hipertensiune arterială esențială (HTAE) stadiul I, hepatită cronică virală C activă (fără tratament cu interferon), spondiloartroză diseminată cu radiculalgii, noduli tiroidieni cu eutiroidism, a fost transferată de la o altă unitate spitalicească pentru infecție a tractului urinar (ITU) rezistentă la antibiotic (s-a administrat ciprofloxacin 3x500mg/zi) și IRA pentru care primește perfuzii cu glucoză 5%, fără ameliorarea parametrilor renali (creatinină serică 3,1mg/dl; uree 192mg/dl; potasiu seric 6,8mEq/l). Tratamentul pe care-l urma (perindopril 2x4mg/zi, ketoprofen 100mg/zi, silimarina 3x150mg/zi și un supliment alimentar pe bază de plante cu rol hepatoprotector) a fost instituit cu 10 luni în urmă, la acea dată pacienta având funcția renală normală.

La internarea în clinica universitară, pacienta descrie grețuri, inapetență, astenie, adinamie, prezentând de asemenea disurie, polachiurie, oligurie, deshidratare, tensiunea arterială 160/100 mmHg și palpitații. Examenele ecografice arată la nivelul glandei tiroide o formațiune nodulară cu aspect mixt, la nivel renal câteva formațiuni reflectogene de 2-3 mm și hepatomegalie moderată. În tabelul numărul 1 sunt prezentate rezultatele analizelor de laborator care la internare prezintă valori în afara limitelor normale.

Pe baza acestor determinări s-a calculat azotul ureic sanguin (parametrul BUN) ca având valoarea 87,86 mg/dl (valori normale 8-20 mg/dl), iar raportul BUN:SCr (creatinina serică) este de 29,28 (valori normale <20).

Se retrag perindoprilul și ketoprofenul din terapia pacientei și se administrează două perfuzii de glucoză 5% 500 ml cu 6 UI insulină dimineața și o perfuzie seara. Se instituie tratament cu candesartan 16 mg/zi, metoprolol 50mg/zi și trimetazidină 2x35mg/zi. Tulburările la nivel gastro-intestinal se tratează cu metoclopramid soluție și omeprazol, iar pentru infecție urinară pacienta primește amoxicilină în asociere cu acid clavulanic 2x1 g/zi.

**Tabelul nr. 1.** Examen de laborator la internare cu valori în afara limitelor normale.

| ANALIZA (UM)             | REZULTAT | VALORI NORMALE |
|--------------------------|----------|----------------|
| HEMOLEUCOGRAMA           |          |                |
| WBC ( $10^3$ /ul)        | 11,2     | 4-10           |
| PLT ( $10^3$ /ul)        | 450      | 150-350        |
| PCT (%)                  | 0,4      | 0,108-0,282    |
| HEMATOLOGIE              |          |                |
| VSH (mm)                 | 50       | <10            |
| COAGULARE                |          |                |
| Fibrinogen (mg/dl)       | 700      | 200-390        |
| BIOCHIMIE                |          |                |
| Glicemie (mg/dl)         | 125      | 70-110         |
| Trigliceride (mg/dl)     | 246      | 45-140         |
| Uree (mg/dl)             | 191      | 15-50          |
| Creatinina (mg/dl)       | 3,0      | 0,5-1,3        |
| Acid Uric (mg/dl)        | 8,3      | 2,5-6          |
| AST (UI/L)               | 76       | 5-37           |
| ALT (UI/L)               | 89       | 5-40           |
| Fosfataza alcalină (U/l) | 722      | 98-279         |
| GamaGT (U/l)             | 127      | 7-32           |
| Na (mEq/l)               | 145      | 136-145        |
| K (mEq/l)                | 6,8      | 3,5-5,3        |
| SEROLOGIE                |          |                |
| Proteina C (mg/l)        | 48       | <6             |
| SUMAR URINĂ              |          |                |
| Leucocite (leu/ul)       | 75 ++    | negativ        |
| Hematii (ery/ul)         | 50 ++    | negativ        |

După trei zile de la retragerea perindoprilului se constată o îmbunătățire a parametrilor renali: creatinina serică 1,9 mg/dl, ureea 105 mg/dl, Na 148 mEq/l și K 6,7 mEq/l și astfel BUN avea valoarea 48,3 mg/dl, iar raportul BUN:SCr era 25,42. După alte 3 zile, creatinina serică ajunge la valoarea de 1,8 mg/dl, ureea la 81 mg/dl, potasiu la 5,6 mEq/l, valorile enzimelor hepatice tind spre normal AST = 36 UI/l, ALT = 46 UI/l și GamaGT = 87. La această dată raportul BUN:SCr este de 20,7.

Pacienta se externează după 12 zile cu starea ameliorată.

## DISCUȚII

IECA sunt o clasă de agenți terapeutici cu o largă utilizare pentru tratarea hipertensiunii arteriale și a insuficienței cardiace congestive. IRA este un risc important al acestei terapii, și apare cu precădere în rândul pacienților cu afectare renală (stenoză arterială renală, insuficiență renală cronică), insuficiență cardiacă congestivă, diabet [5,6]. Asocierea IECA cu alte medicamente (diuretice, AINS) poate să conducă de asemenea la apariția IRA, prin mecanism farmacologic de sinergism [8-10]. Simptomele sunt adesea nespecifice, afecțiunea fiind deseori diagnosticată în cadrul unor controale și analize de rutină [1,2].

Prin această prezentare de caz dorim să atragem atenția asupra acestei reacții adverse grave (IRA), care poate să apară la o asociere frecvent întâlnită în terapia pacienților cu HTA și afecțiuni osteoarticulare (IECA + AINS).

IRA indusă medicamentos de IECA este o reacție adversă de tip A (explicabilă prin mecanism farmacologic),

de cele mai multe ori reversibilă la întreruperea tratamentului cu agentul cauzator, dar care poate avea ca și consecință și afectarea renală permanentă sau chiar decesul [3,4,6-8]. Mortalitatea datorată acestei afecțiuni se ridică la 50%, însă consecințele IRA depind foarte mult de tipul IRA și de cauza ce determină această afecțiune [1].

Administrarea concomitentă a celor doi agenți terapeutici afectează cele două mecanisme principale ale autoreglării glomerulare, vasodilatația la nivelul arteriolelor aferente și vasoconstricția la nivelul arteriolelor eferente, rezultatul fiind apariția unei IRA funcționale și a hiperkalemiei [7,11,12].

Deși nu există o definiție universal valabilă a IRA, conform clasificării RIFLE (Risk of dysfunction, Injury to the kidney, Failure of the kidney, Loss of function, End-stage renal disease), creșterea valorilor creatininei serice cu mai mult de 200% decât limita normală, se încadrează în stadiul de insuficiență renală. În cazul pacientei noastre valorile creatininei serice cresc cu 230% [11].

Diagnosticul de IRA a fost stabilit pe baza semnelor obiective și a rezultatelor de laborator. În cazul pacientei noastre, valorile crescute la internare ale creatininei serice (3,0 mg/dl), ale potasiului seric (6,8 mEq/l) și ale ureei serice (191 mg/dl) indică o insuficiență renală acută. Raportul BUN:SCr calculat este de 29,28, clar sugestiv pentru IRA mediată hemodinamic pe care o prezintă pacienta noastră (singurul tip de IRA în care raportul BUN:SCr este mai mare decât 20) [2,11]. Cu toate acestea, de cele mai multe ori în practica clinică, aceste valori nu sunt corelate cu terapia medicamentoasă, o insuficiență renală indusă medicamentos nefiind luată în considerare, fără a se interveni asupra terapiei.

Alte investigații care ar fi completat caracterizarea IRA (determinarea fracției excreției de sodiu, arteriografia renală sau renografia) nu au fost efectuate.

Diagnosticul diferențial al IRA indusă de IECA a exclus cauze ale azotemiei prerenale precum: hipovolemia, insuficiența cardiacă congestivă, ciroza sau sepsisul [2].

O analiză retrospectivă a studiilor de siguranță efectuate pe pacienți ce au utilizat IECA asociat cu AINS a arătat că 3 din 162 de pacienți au dezvoltat IRA, comparativ cu nici unul din 166 de pacienți care au utilizat numai IECA și 2116 pacienți care au utilizat numai AINS. De asemenea, într-un studiu caz-control s-a arătat că adăugarea unui AINS la terapia cu IECA a fost asociată cu un risc de 2,2 ori mai mare de spitalizare datorată insuficienței renale acute [3]. S-a arătat, de asemenea, că IECA cu durată de acțiune mai lungă (lisinopril) au fost asociați cu o incidență mai mare de dezvoltare IRA, comparativ cu IECA cu durată scurtă de acțiune (captopril) [2]. Perindoprilul este un medicament cu durată lungă de acțiune. În literatura consultată nu au fost identificate alte cazuri de IRA datorate interacțiunii perindopril-ketoprofen. Din cunoștințele noastre, suntem primii autori care raportează un caz referitor la această asociere.

Reacția adversă a fost evaluată conform algoritmului Karch-Lasagna modificat, fiind apreciată ca o reacție adversă probabilă. Pentru a fi evaluată ca reacție adversă sigură este nevoie de reexpunerea pacientului la medicamentul suspectat, reexpunere ce nu este etică din punct de vedere medical în cazul acestei paciente, fiind vorba de o reacție adversă gravă, ce a condus la spitalizare și la disfuncția temporară a unui organ. Secvența cronologică este compatibilă cu mecanismul reacției adverse și cu datele din literatură, care indică un termen cuprins între 4 zile și 2 ani de la începerea terapiei cu IECA și AINS în care poate să apară IRA [3,7]. În favoarea cauzalității reacției adverse vine și răspunsul pozitiv al pacientei (dispariția simptomelor caracteristice IRA și normalizarea valorilor analizelor de laborator) la retragerea din terapie a perindoprilului.

În ceea ce privește candesartanul, antagonist al receptorilor angiotensinei II (ARA II), este menționat în literatura de specialitate ca fiind un agent medicamentos care poate determina IRA, iar asocierea AINS constituie un factor de risc [2,4,10,11,12,13]. Există totuși raportări de caz în care se arată că deteriorarea funcției renale are loc doar în cazul IECA, nu și la înlocuirea acestora cu ARA II, ceea ce este și cazul nostru [14].

### CONCLUZII

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sunt agenți terapeutici cu un rol bine definit în tratamentul hipertensiunii arteriale și al insuficienței cardiace congestive; antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) sunt larg prescrise sau chiar eliberate fără prescripție medicală, iar atunci când cei doi agenți terapeutici se administrează concomitent, ei pot interacționa prin mecanism farmacologic sinergic, consecința fiind IRA. Dacă asocierea este absolut necesară, pentru a evita consecințele clinice negative posibile, este nevoie de monitorizarea periodică a valorilor serice ale creatininei și potasiului, cu evaluarea raportului beneficiu/risc.

Acest raport de caz este una din reacțiile adverse identificate în cadrul proiectului de cercetare PN II - INFORAD 12-102/2008 finanțat de Unitatea Executivă pentru Finanțarea Învățământului Superior a Cercetării, Dezvoltării și Inovării și a proiectului POS DRU 88/1.5/S/56949.

### Bibliografie

1. Lee A, editor. Adverse Drug Reaction 2<sup>nd</sup> ed. Pharmaceutical Press, Padstow, Great Britain, 2006
2. Tisdale JE, Miller DA, editors. Drug Induced Diseases. Maryland USA, American Society of Health-System Pharmacists 2005
3. Baxter K, editor. Stockley's Drug Interactions, 8<sup>th</sup> ed. Pharmaceutical Press, London, 2008
4. Dukes MNG, Aronson JK. Meyler's Side Effects of Drugs. Elsevier, Amsterdam, 2000
5. Hricik DE, Dunn MJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-

- induced renal failure: causes, consequences and diagnostic uses. *J Am Soc Nephrol* 1990, 1:845-858
6. Albareda MM, Corcoy R. Reversible impairment of renal function associated with enalapril in a diabetic patient. *CMAJ* 1998, 159:1279-1281
7. Bridoux F, Hazzan M, Pallot JL, Fleury D, Lemaitre V, Kleinknecht D et al. Acute renal failure after the use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors in patients without renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 1992, 7:100-104
8. Vedamurthy A, Asghar M, Oke A, White A, Shah I. Nephrotoxicity in the elderly due to co-prescription of angiotensin converting enzyme inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J R Soc Med* 2001, 94:512-514
9. Lobo KK, Shenfield GM. Drug combinations and impaired renal function-the "triple whammy". *Br J Clin Pharmacol* 2005, 59(2):239-243
10. Sturrock NDC, Struthers AD. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and angiotensin converting enzyme inhibitors: a commonly prescribed combination with variable effects on renal function. *Br J Clin Pharmacol* 1993, 35:343-348
11. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey ML. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*, 7<sup>th</sup> ed., McGraw Hill, New York, 2008
12. Lakhdar R, Al-Mallah MH, Lanfear DE. Safety and tolerability of angiotensin-converting enzyme inhibitor versus the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Card Fail* 2008, 14:181-188
13. Johansen TL, Kjær A. Reversible renal impairment induced by treatment with the angiotensin II receptor antagonist candesartan in a patient with bilateral renal artery stenosis. *BMC Nephrology* 2001, 2:1
14. Missouriis CG, Ward DE, Eastwood JB, MacGregor GA. Deterioration in renal function with enalapril but not losartan in a patient with renal artery stenosis in a solitary kidney. *Heart* 1997, 74(4):391-392