

Risto Tertti*Ma. professori, dosentti, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri
Sisätautien klinikka, Turun yliopisto ja Vaasan keskussairaala***Kaj Metsärinne***Ylilääkäri, dosentti, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri
Nefrologia, Medisiininen toimialue, Tyks*

Lääkkeiden aiheuttama munuaisvaurio – optimaalinen lääkitys huomioi riskit ja hyödyt

Rakenteensa ja toimintansa vuoksi munuaiset altistuvat herkästi lääkkeiden toksisille vaikutuksille. Nefrotoksisuuden merkitys on lisääntynyt, koska entistä iäkkäämmät ja monisairaammat käyttävät lääkkeitä.

Lääkkeiden aiheuttamaa nefrotoksisuutta voidaan välttää tunnistamalla sille alttiit riskipotilaat, joiden munuaistoiminnan taso määritellään glomerulussuodoksen (GFR) avulla. Nefrotoksisuutta voidaan välttää myös huolehtimalla lääkkeiden oikeasta annostelusta ja seuraamalla potilaan munuaistoimintaa (**taulukko 1**).

Lääkkeiden nefrotoksisuuden riskitekijät

Munuaisten kyky sietää lääkkeiden nefrotoksisuutta heikentää ennen kaikkea tiedossa oleva krooninen munuaissairaus (GFR < 60 ml/min).

Lisäksi, kun potilaan GFR on alentunut, monien lääkkeiden annostelua pitää muuttaa, sillä muutoin toksisten vaikutusten riski suurenee. Tällöin kannattaa tukeutua tietokantojen tarjoamiin suosituksiin (esim. Terveystietokanta löytyvä RenBase).

Nefrotoksisuuden riskiä lisäävät myös yli 60 vuoden ikä, diabetes, myelooma ja tietyt farmakogeenettiset polymorfismit. Riskiä lisäävät myös useamman toksisen lääkkeen samanaikainen käyttö ja munuaisten verenkierron häiriintyminen.

Munuaisten riittävä verenkierto on keskeistä niiden toiminnan kannalta.

Munuaisverenkierto voi heikentyä kiertävän verimäärän pienentyessä esimerkiksi ripulin, oksentelun, kuumeen tai nesteentorjuntalääkkeiden vuoksi. Muita syitä ovat myös muusta syystä johtuva matala verenpaine, sydämen vajaatoiminta, vaikeaan maksavaurioon liittyvä turvotus tai sepiksien aiheuttama vasodilataatio.

Munuaiset pyrkivät kompensoimaan verenkierron laskua: Reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmä (RAA) aktivoituu, ja prostaglandiinit laajentavat munuaiskerästen tuovia arterioleja. Käytettäessä lääkkeitä, jotka estävät RAA-järjestelmää (angiotensiiniä konvertoivan

Taulukko 1. Munuaistoksisia lääkkeitä ja ohjeita toksisuuden estoon korkean riskin potilailla.

Vaikutus munuaisten hemodynaamiikkaan	Varotoimenpiteet
ACE-estäjät, ATR-salpaajat, tulehduskipulääkkeet	Korjaa hypovolemia ennen lääkkeen aloittamista. Seuraa kliinistä tilaa ja munuaisfunktiota lääkkeen aloittamisen ja annosnoston yhteydessä. Valitse kipulääkkeitä, jotka eivät vaikuta prostaglandiiniaktiivisuuteen.
Siklosporiini, takrolimuusi	Seuraa munuaisfunktiota ja lääkkeen pitoisuuksia verestä. Käytä pienintä riittävää annosta.
Tubulustoksisuus	
Aminoglykosidit	Vältä käyttöä munuaisten vajaatoiminnassa. Harvenna annosväliä. Niin lyhyt hoito kuin mahdollista. Seuraa lääkepitoisuuksia ja munuaisten toimintaa 2–3 kertaa viikossa. Pidä verinäytteen jäännöspitoisuudet $\leq 1 \mu\text{g/ml}$.
Vankomysiini	Vältä käyttöä munuaisten vajaatoiminnassa. Vältä käyttöä aminoglykosidien kanssa. Pidä verinäytteen jäännöspitoisuudet $\leq 15 \mu\text{g/ml}$.
Amfoterisiini B, foskarneetti, sisplatiini, ifosfamidi	Varo dehydraatiota, huolehdi nesteytyksestä ja runsaista virtsamääristä.
Röntgenvarjoaineet	Nesteytä potilasta fysiologisella keittosuolaliuoksella tai Ringer-tyyppisellä liuoksella ennen ja jälkeen kuvauksen. Tauota diureetti 24 tunniksi ennen ja jälkeen kuvauksen. Käytä pienintä mahdollista röntgenvarjoaineen annosta.
Akuutti tubulointerstielli nefriitti	
Tulehduskipulääkkeet, betalaktaamiantibiootit, sulfat, fluorokinolonit, vankomysiini, rifampisiini, protonipumpuinhiihtorit, H ₂ -antagonistit, 5-ASA	Tubulointerstiellin nefriitin kehittyttyä lääkkeen lopetus ja kortikosteroidihoidon harkinta (2–3 kk)
Rhabdomyolyyysi	
Fibraatit, statiinit	Varo lääkepitoisuuksia nostavia interaktioita.
Kiteytyminen tubuluksissa	
Asikloviiri, indinaviiri, sulfat, metotreksaatti	Varo dehydraatiota, huolehdi nesteytyksestä ja runsaista virtsamääristä. Virtsan alkalisointi (metotreksaatti)
Nefrokalsinoosi	
Natriumvetyfosfaatti	Käyttöä on vältettävä munuaisten vajaatoiminnassa hypovolemiassa ja muilla korkean riskin potilailla.

Keskeistä lääkkeiden munuaistoksisuuden ehkäisemisessä on tuntea munuaisvauriota herkästi aiheuttavat lääkkeet, tunnistaa riskipotilaat ja huolehtia riskilääkkeiden oikeasta käytöstä.

entsyymien estäjät, angiotensiinireseptorin salpaajat, mineralokortikoidiantagonistit) tai prostaglandiini-tuotantoa (tulehduskipulääkkeet ml. COX2-selektiiviset ”koksibit”), munuaisten kyky kestää nefrotoksisten lääkkeiden vaikutusta on heikentynyt.

Suora tubulustoksisuus

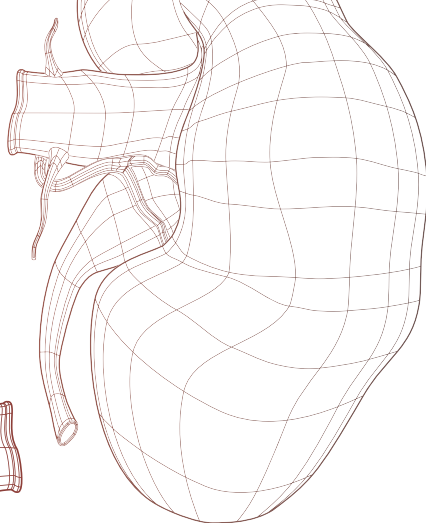
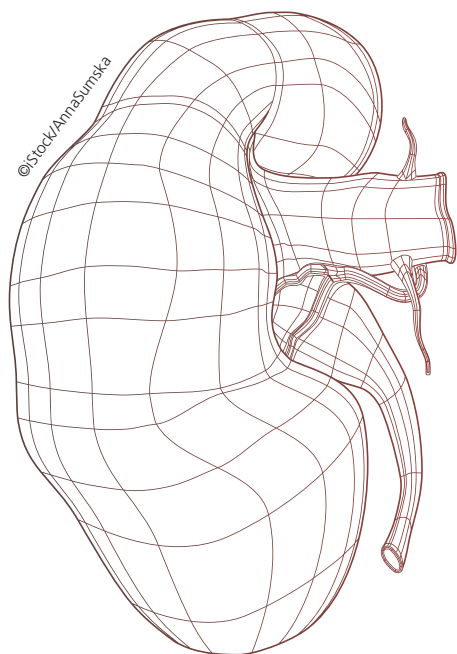
Osalla lääkkeistä on suora, lääkkeen annoksesta riippuvainen nefrotoksinen vaikutus (aminoglykosidit, vankomysiini ja amfoterisiini B, tietyt syöpälääkkeet, kalsineuriini-inhibiit-

torit, litium ja röntgenvarjoaineet). Siksi esimerkiksi aminoglykosidien pitoisuuksia suositellaan seuraamaan verinäytteiden avulla. Sairauskertomusjärjestelmiin liitettäviä hälytyksiä lääkkeiden annoksista ja interaktioista pystytään tulevaisuudessa todennäköisesti hyödyntämään entistä paremmin.

Munuaisvaurio allergisella mekanismilla

Periaatteessa kaikki lääkkeet voivat aiheuttaa munuaisvaurion immunologisella, yliherkkyystyypillisellä mekanismilla. Se ei ole ennustettavissa eikä selvästi riippuvainen lääkkeen

©Stock/AnnaSumka



Riskilääkkeitä käytettäessä potilaan kreatiniiniarvoa on syytä seurata rutiinimaisesti.

annoksesta. Tavallisia esimerkkejä tästä ovat betalaktaamiantibiootit, tulehduskipulääkkeet ja protonipumpuinhäijätorit.

Munuaisvaurio voi kehittyä potilaalle allergisella mekanismilla, vaikka hänen munuaisensa toimisivat ennestään normaalisti. Tällöin on usein kyseessä akuutti tubulointerstiittinen nefriitti tai akuutti tubulusnekroosi, mutta joskus voi kehittyä myös glomerulonefriitti. Tila voi edetä myös krooniseksi munuaisvaurioksi, jos siihen ei huomata puuttua ajoissa.

Tubulointerstiittinen nefriitti kehittyy vaihtelevasti päivien, viikkojen tai kuukausien kuluessa lääkkeen käytöstä. Taudinkuvassa todetaan lähinnä hitaasti nouseva kreatiniiniarvo, joskus ihottumaa ja veren eosinofiliaa. Virtsalöydös on suhteellisen lievä: lievä valkosolu- ja verivirtsaisuus on mahdollista. Lisäksi virtsassa voi olla vaihtelevia määriä proteiinia. Toisinaan tarvitaan munuaiskoepala diagnoosin varmentamiseksi.

Muita nefrotoksisia mekanismeja

Nefrotoksisuuden taustalla voi myös olla lääkkeen aiheuttama rhabdomyolyyysi, vasokonstriktio, tromboot-

tinen mikroangiopatia tai nefrokalsinoosi. Eräät lääkkeet saattavat aiheuttaa munuaisten vajaatoiminnan kiteytyessään suurina pitoisuuksina virtsateissä (esim. tietyt virus- ja syöpälääkkeet). Tätä pyritään estämään lisäämällä potilaan virtsämääriä runsaalla nesteytyksellä. Syöpälääkkeiden sinänsä toivottuna vaikutuksena kehittyvästä kasvaimen hajoamisesta (tuumorilyysistä) voi seurata uraattinefropatia.

Trimetopriimi nostaa hieman plasman kreatiniiniarvoa kilpaillessaan kreatiniinin tubulaarisesta sekreetiosta. Sen käytön yhteydessä tapahtuva lievä kreatiniinin nousu ei siten kuvasta todellista munuaistoiminnan huonontumista.

Optimaalinen lääkitys huomioi riskit ja hyödyt

Keskeistä lääkkeiden munuaistoksisuuden ehkäisemisessä on tuntee munuaisvauriota herkästi aiheuttavat lääkkeet, tunnistaa riskipotilaat ja huolehtia riskilääkkeiden oikeasta käytöstä erityisesti, jos potilaan munuaisten toiminta on jo ennestään alentunut. Nestehukan ja matalan verenpaineen korjaaminen on tärkeää.

Lääkkeiden aiheuttama munuaisvaurio voi kehittyä vähin oirein, ja siksi sitä täytyy osata epäillä. Riskilääkkeitä käytettäessä potilaan kreatiniiniarvoa on syytä seurata rutiinimaisesti. Jos lääkkeen aiheuttama munuaisvaurio todetaan, nefrotoksinen lääke on tauotettava välittömästi. Useimmiten lääkkeen aiheuttama munuaisvaurio korjautuu, mutta krooninen vauriokin on mahdollinen. Tubulointerstiittisissä nefriiteissä kortikosteroidikuuri voi nopeuttaa toipumista. Tilanteen taustalla ollutta lääkettä ei kuitenkaan tule käyttää jatkossa.

On tärkeää olla varuillaan lääkkeiden munuaistoksisuuden suhteen. Samalla on kuitenkin huolehdittava siitä, että potilas ei jää vaille hänen ennusteensa kannalta optimaalista lääkitystä ja että hän saa hoitonsa ilman haitallisia viiveitä. ●

KIRJALLISUUTTA

- Munuaisvaurio (akuutti). Käypä hoito -suositus 21.1.2014. www.kaypahoito.fi
- Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician* 2008; 78: 743–50.
- Pasternack A. Lääkkeiden aiheuttamat munuaistaudit. Kirjassa: Pasternack A, toim. *Nefrologia*. Helsinki: Duodecim 2012, s. 495–508.
- Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 461–70.
- Weisbord SD, ym. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. *N Engl J Med*. Julkaistu 12.11.2017. www.nejm.org

