

Bezpieczeństwo leków potrójnej kaskady w okresie okołoperacyjnym

Safety of triple whammy in perioperative period

Kamila Sowa, Monika Wróbel

Apteka Zakładowa, 4 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ we Wrocławiu

Streszczenie

Operacje, szczególnie w trybie nagłym, kardiochirurgiczne, transplantacyjne i naczyniowe są związane z wyższym ryzykiem AKI (ang. *acute kidney injury*, AKI) w porównaniu do innych zabiegów. Przyczyną AKI mogą być stosowane leki, w tym należące do potrójnej kaskady (ang. *triple whammy*, TW): inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensyn converting enzyme inhibitors*, ACEI) lub blokery receptora angiotensyny II (ang. *angiotensyn receptor blockers*, ARB), diuretyki oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne, NLPZ, (ang. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*). AKI zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia długotrwałych powikłań, w tym przewlekłej choroby nerek, wydłużenia pobytu w szpitalu i ponownej hospitalizacji, a nawet zgonu. W praktyce klinicznej uwzględnienie czynników ryzyka i dowodów dotyczących tymczasowego odstawienia leków TW w okresie okołoperacyjnym ma istotne znaczenie dla bezpieczeństwa terapii, szczególnie w przypadku zaburzeń funkcji nerek. Celem niniejszego artykułu było zebranie informacji na temat farmakoterapii i nefrotoksyczności TW, diagnostyki oraz aktualnych zaleceń dotyczących AKI spowodowanego przez TW (AKITW) w okresie okołoperacyjnym. (*Farm Współ* 2024; 17: 23-32) doi: 10.53139/FW.20241703

Słowa kluczowe: leki potrójnej kaskady, ostre uszkodzenie nerek, inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron, diuretyki, niesteroidowe leki przeciwzapalne

Abstract

Surgery, especially emergency, cardiac, transplant, and vascular, is associated with a higher risk of acute kidney injury (AKI) than other procedures. The cause of AKI can be attributed to certain medications, including those belonging to the triple whammy cascade: angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) or angiotensin receptor blockers (ARB), diuretics, and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). AKI increases the likelihood of long-term complications, including chronic kidney disease, prolonged hospital stays, readmission, and even death. In clinical practice, considering risk factors and evidence regarding the temporary discontinuation of triple whammy drugs in the perioperative period is vital for treatment safety, especially in cases of renal dysfunction. This article aimed to collect information on TW pharmacotherapy and nephrotoxicity, diagnostics, and current recommendations regarding AKI caused by TW (AKITW) in the perioperative period. (*Farm Współ* 2024; 17: 23-32) doi: 10.53139/FW.20241703

Keywords: Triple whammy, acute kidney injury, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, diuretics, non-steroidal anti-inflammatory drugs

Wstęp

Ostre uszkodzenie nerek (ang. *acute kidney injury*, AKI) i przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*, CKD) są powszechnymi i wzajemnie powiązаныmi zespołami, które stanowią istotny problem zdrowia publicznego. Następstwem AKI może być ostra choroba nerek (ang. *acute kidney disease*,

AKD) z objawami trwającymi od 7 do 90 dni. AKI jest przyczyną od 7 do 18% hospitalizacji w tym od 25 do 50% w oddziałach intensywnej terapii. Może być odwracalnym, przejściowym zaburzeniem lub prowadzić do rozwoju CKD [1,2]. W populacji pacjentów hospitalizowanych najczęstszymi przyczynami AKI są posocznica, poważne zabiegi chirurgiczne oraz ostra

zdekompensowana, niewydolność serca. W okresie okołoperacyjnym narażenie na AKI wynika ze zmian hemodynamicznych, utraty krwi, zdarzeń zatorowych, stanów zapalnych, chorób podstawowych oraz stosowania leków nefrotoksycznych. Polekowe AKI może dotyczyć nawet 25% krytycznie chorych. Ze względu na zróżnicowaną etiologię i niejasny patomechanizm, okołoperacyjne AKI jest często słabo rozpoznany problemem. Niemniej jednak wcześniej wykryte i odpowiednio leczone wiąże się z lepszym rokowaniem [3].

Mechanizm okołoperacyjnego AKITW

Nerki są w stanie utrzymać poziom filtracji kłębuszkowej nawet w przypadku zmian ciśnienia tętniczego i objętości płynu w organizmie towarzyszącym zabiegom operacyjnym. Obniżenie średniego ciśnienia tętniczego powoduje szereg procesów ogólnoustrojowych, w tym spadek perfuzji odbierany przez nerkowe receptory czuciowe, aktywację układu współczulnego i uwolnienie hormonu antydiuretycznego, zmniejszenie transportu jonów sodowych w płynie kanalikowym rejestrowane przez plamkę gęstą oraz przedsiorkowego peptydu natriuretycznego. W następstwie zwiększa się krążące i śródmiąższowe stężenie reniny, co prowadzi do nasilonego wytwarzania peptydów angiotensyny. Angiotensyna I promuje wydzielanie adrenaliny i noradrenaliny, które zwiększają kurczliwość mięśnia sercowego i rzut serca. Działanie angiotensyny II polega na przywracaniu równowagi płynów poprzez zwężenie naczyń krwionośnych, zwiększone wchłanianie wody przez nerki i na drodze żołądkowo-jelitowej. Zarówno angiotensyna I, jak i II stymulują produkcję aldosteronu, zwiększając w ten sposób objętość krwi krążącej [4,5].

Autoregulacja przez układ renina-angiotensyna-aldosteron (ang. *renin-angiotensin-aldosterone system*, RAAS) działa do momentu skorygowania hipoperfuzji, chyba że wartość średniego ciśnienia obniży się do 75-80 mmHg, wówczas jej skuteczność ulega gwałtownemu zahamowaniu [6].

W przypadku potrójnej kaskady (ang. *triple whammy*, TW) dochodzi do nakładania się poszczególnych mechanizmów działania diuretyków, ACEI/ARB (ang. *angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers*) oraz NLPZ (ang. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*). Podanie diuretyków może prowadzić do hipowolemii. ACEI lub ARB zmniejszają filtrację kłębuszkową przez rozszerzenie tętniczek odprowadzających (eferentnych) kłębusz-

ków nerkowych poprzez blokowanie odpowiednio produkcji angiotensyny II lub receptorów dla angiotensyny II typu 1 (AT1). Efekt wynika z dominującej ekspresji receptorów AT1 w tętnicze doprowadzającej nerki, przy mniejszej względnej ekspresji w tętnicze doprowadzającej [7]. Prostaglandyny PGE2 i PGI2 zwiększają nerkowy przepływ krwi i szybkość filtracji kłębuszkowej w warunkach zmniejszonego krążenia. W takim przypadku zastosowanie NLPZ powoduje zahamowanie COX-2 i syntezy PG, retencję sodu oraz wody, zwężenie tętniczek doprowadzających kłębuszków nerkowych, pogorszenie kontroli ciśnienia krwi i ryzyko wystąpienia AKITW [8].

Okazuje się, że nie u wszystkich osób przyjmujących jednocześnie inhibitory układu RAAS (ang. *renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors*), diuretyki i NLPZ występuje AKI. Letee i wsp. stwierdzili, że autoregulacja nerkowa może zostać zaburzona przez TW szczególnie u osób z upośledzoną odpowiedzią miogenną. Polega ona na regulacji oporu tętniczek aferentnych w celu utrzymania przepływu przez nefron i jest jednym z niewielu mechanizmów przesączania kłębuszkowego nietkniętym przez ACEI/ARB, diuretyki i NLPZ. Podczas potrójnego leczenia TW odgrywa większą niż zwykle rolę w regulacji przesączania kłębuszkowego. Dodatkowo zwiększona indywidualna wrażliwość na leki lub współistniejąca hipowolemia mogą predysponować pacjentów do wystąpienia AKITW [9].

Okołoperacyjna diagnostyka AKITW

Okołoperacyjne AKI oznacza ostry spadek czynności nerek występujący od 5 do 7 dni przed operacją oraz od 7 do 12 dni po operacji [10]. Powszechnie stosowane kryteria oceny etapów AKI w oparciu o zmiany stężenia kreatyniny w surowicy są opóźnione w stosunku do postępującej choroby nawet o 24 do 36 godzin, a sam poziom kreatyniny jest nieprecyzyjnym markerem uszkodzenia komórek nerek. Niemniej jednak nawet małe przyrosty kreatyniny o 0,3 lub 0,4 mg/dl są związane ze zwiększoną śmiertelnością, wydłużeniem hospitalizacji i wyższymi kosztami terapii. Zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi praktyki klinicznej KDIGO (ang. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), skalą punktową RIFLE (RIFLE [(R – risk (ryzyko), I – injury (uszkodzenie), F – failure (niewydolność), L – loss of function (utrata funkcji), E – end-stage kidney disease (schyłkowa niewydolność nerek)] oraz definicją AKIN (ang. *Acute Kidney Injury*

Network), w przypadku AKI dochodzi do gwałtownego spadku funkcji wydalniczej nerek z azotemią i/lub zmianami w przepływie moczu (typową oligurią) [11,12]. Stratyfikacja pacjentów zagrożonych AKITW w okresie przedoperacyjnym odbywa się na podstawie oceny czynników ryzyka AKI i narażenia na procedury medyczne zebrane w tabeli I [6,13]. W przypadku wykrycia zwiększonego ryzyka AKI konieczne jest oznaczenie stężenia kreatyniny surowicy (ang. *serum creatinine*, SCr) i ilości wydalanego moczu (ang. *urine*

output, UO) oraz ocena uzyskanych wyników według kryteriów diagnostycznych KDIGO przedstawionych w tabeli II [14].

AKITW ma najczęściej postać przednerkową. W okresie okołoperacyjnym istotne dla dalszego postępowania terapeutycznego jest ustalenie, w miarę możliwości, przyczyny AKI. Kryteria diagnostyczne AKI różnicujące postać przednerkową od wewnątrznerkowej przedstawiono w tabeli III [15].

Tabela I. Przedoperacyjne czynniki ryzyka AKI

Table I. Preoperative risk factors for AKI

Czynniki narażenia na AKI	Czynniki podatności na AKI
Stan krytyczny (wymagający respiratora, wstrząs, hospitalizacja w OIT) Sepsa lub ciężkie zakażenie Oparzenia Operacje sercowo-naczyniowe (w tym zabiegi wymagające krążenia pozaustrojowego, bypass-u krążeniowo-oddechowego) Zbieg operacyjny w trybie nagłym (w tym koronarografia) Poważna operacja niekardiologiczna Leki nefrotoksyczne* Jodowe środki kontrastowe Zioła chińskie zawierające kwas arystocholowy Leptospiroza	Hipowolemia Starszy wiek Kobiety Przewlekła choroba nerek, wątroby, serca, płuc Cukrzyca Nowotwory Anemia

*Leki nefrotoksyczne np.: NLPZ, diuretyki, aminoglikozydy, wankomycyna, amfoterycyna B, kwas walproinowy, takrolimus, cyklosporyna, lit.

Tabela II. Kryteria diagnostyczne ostrego uszkodzenia nerek (AKI) według KDIGO

Table II. Diagnostic criteria of acute kidney injury (AKI) according KDIGO

AKI wg KDIGO	Stężenia kreatyniny (SCr) we krwi	Ilość wydalanego moczu (UO)
AKI	Wzrost SCr $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ μ mol/l) w ciągu 48 godzin LUB 1,5 – krotny wzrost SCr w stosunku do wartości wyjściowej, który wystąpił w ciągu ostatnich 7 dni LUB UO $< 0,5$ ml/kg/godzinę w ciągu 6-12 godzin	
1. Stopień AKI 1,5 – 1,9 –krotny wzrost SCr w stosunku do wartości wyjściowej LUB $\geq 0,3$ mg/ dl (26,5 μ mol/l)		UO $< 0,5$ ml/kg/godzinę w ciągu 6-12 godzin
2. Stopień AKI	2,0 – 2,9 – krotny wzrost SCr w stosunku do wartości wyjściowej	UO $< 0,5$ ml/kg/godzinę w ciągu 12-24 godzin
3. Stopień AKI	≥ 3 – krotny wzrost SCr w stosunku do wartości wyjściowej LUB wzrost $\geq 4,0$ mg/dl ($\geq 353,6$ μ mol/l), LUB rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego, LUB u pacjentów < 18 lat zmniejszenie eGFR < 35 ml/min/1,73 m ²	UO $< 0,3$ ml/kg/godzinę w ciągu 24 godzin LUB anuria > 12 godzin

Tabela III. Kryteria diagnostyczne przednerkowej i wewnątrznerkowej postaci AKI
Table III. Diagnostic criteria for prerenal and intrarenal AKI

Rodzaj badania	Postać przednerkowa AKI	Postać wewnątrznerkowa AKI
Objętość dobowa moczu (ml)	<400	Różna
Osmolalność moczu (mOsm/kg H ₂ O)	>500	<400
Gęstość względna moczu (g/ml)	>1,023	≤1,012
Iloraz stężenia mocznika (mg/dl) do kreatyniny w surowicy (mg/dl)	>40	<20
Iloraz stężenia kreatyniny w moczu do stężenia kreatyniny w surowicy	>40	<20
Iloraz stężenia mocznika w moczu do stężenia mocznika w surowicy	>20	<20
Stężenie Na [*] w moczu (mmol/l)	<20	>40
Wydalenie frakcyjne przesączonego Na ^{**}	<1%	>2%
Osad moczu	Bez nieprawidłowości lub wałeczki szkliste	Komórki nabłonkowe, wałeczki brunatno podbarwione lub wałeczki z komórek nabłonkowych

*stężenie sodu w moczu należy oznaczyć przed podaniem diuretyku pętłowego

**FENa (frakcyjne wydalenie sodu) = [(stężenie Na w moczu x stężenie kreatyniny w surowicy)/stężenie Na w surowicy x stężenie kreatyniny w moczu] x 100 %

Natychmiastowa ocena i monitorowanie pacjentów zagrożonych AKI w okresie przedoperacyjnym mają istotne znaczenia dla wdrożenia odpowiedniego postępowania terapeutycznego. Willner i wsp. w celu rozpoznania AKI w oddziale intensywnej terapii (OIT) porównali skuteczność dwóch kryteriów KDIGO: stężenia kreatyniny w surowicy i ilości wydalanego moczu. Przy pomocy ciągłego, elektronicznego monitorowania UO wcześniej identyfikowano większą liczbę pacjentów z AKI niż przy zastosowaniu oznaczania SCr. Zaproponowana metoda umożliwiła niezwłoczną interwencję kliniczną w celu zapobiegania lub leczenia AKI [16].

W przypadku ostrego uszkodzenia nerek wartość SCr zawyża wynik szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR), ponieważ kreatynina jest również wydalana w kanalikach nerkowych, a ustalenie stężenia stacjonarnego jest często niemożliwe. Oszacowanie GFR okazało się jednak pomocne w identyfikacji pacjentów zagrożonych AKITW w prospektywnym, obserwacyjnym badaniu pilotażowym przeprowadzonym wśród pacjentów chirurgicznych, u których zlecono leki zwiększające ryzyko TW. Farmaceuta kliniczny wydał następujące zalecenia w zakresie TW: u pacjentów z eGFR >60 ml/min/1,73 m² ściśle monitorowanie czynności nerek oraz u pacjentów z eGFR ≤60 ml/min/1,73 m² odstawienie NLPZ.

TW zidentyfikowano u 18 z 317 pacjentów (częstość występowania 5,7%; średni wiek 75 lat). Wśród 18 chorych NLPZ odstawiono u 7 (39%), a leczenie NLPZ włączono u 6 osób (33%). Zaprzeszczenie stosowania NLPZ spowodowało poprawę czynności nerek do czasu wypisu. Pacjentom z eGFR >60 ml/min/1,73 m², którym zlecono monitorowanie czynności nerek, e-GFR pozostawał stabilny. Stwierdzono, że interakcja TW stanowi potencjalny problem w badanej grupie starszych pacjentów chirurgicznych, a farmaceuci kliniczni są w stanie zidentyfikować chorych, którym przepisano leki zwiększające ryzyko TW i doradzić w zakresie dalszego postępowania terapeutycznego [17].

Farmakoterapia okołoperacyjna TW

Zastosowanie poszczególnych leków kombinacji TW w okresie okołozabiegowym może być związane z leczeniem bólu pooperacyjnego (NLPZ), nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca (ACEI/ARB, diuretyki) oraz objawów retencji płynów i zaburzeń elektrolitowych (diuretyki). NLPZ odgrywają ważną rolę w multimodalnym leczeniu ostrego bólu pooperacyjnego. Polskie wytyczne zalecają, o ile nie ma przeciwwskazań, analgezję w okresie okołoperacyjnym składającą się z NLPZ w połączeniu z paracetamolem i/lub metamizolem [18]. W przeciwieństwie do opioidów, które głównie działają w ośrodkowym układzie nerwowym, NLPZ łagodzą ból poprzez zmniejszenie

odpowiedzi zapalnej spowodowanej uszkodzeniem tkanek oraz przez zapobieganie obwodowej i ośrodkowej sensytyzacji. Działanie NLPZ jest przewidywalne i odpowiednie dla większości zabiegów chirurgicznych oraz w przeciwieństwie do opioidów, nie wiąże się z ryzykiem uzależnienia. Ponadto prowadzi do krótszego okresu rekonwalescencji, większej satysfakcji pacjenta i zmniejszenia zachorowalności pooperacyjnej. Wyniki przeglądu Corchane 23 badań, w których NLPZ były stosowane pooperacyjnie u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, wykazały zmniejszenie klirensu kreatyniny o 16 ml/min w pierwszym dniu po operacji w porównaniu z *placebo*, ale nie stwierdzono istotnie wyższych różnic w stężeniu kreatyniny w surowicy, ilości wydalanego moczu ani przypadków pooperacyjnej niewydolności nerek. Autorzy pracy wskazują, że chociaż NLPZ mogą zmniejszyć klirens kreatyniny, wydaje się, że jest to efekt przejściowy i klinicznie nieistotny [19].

W retrospektywnym badaniu kohortowym przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych obejmującym ponad 10 000 pacjentów stosowanie pozajelitowo ketorolaku przez 5 dni lub krócej nie zwiększyło znacząco występowania AKI w porównaniu z pacjentami otrzymującymi pozajelitowe opioidy w celu kontroli bólu. Jednak stosowanie ketorolaku przez okres dłuższy niż 5 dni statystycznie zwiększało częstość występowania AKI [20]. Ponadto bezpieczeństwo stosowania NLPZ u pacjentów z CKD jest obecnie niejasne. W retrospektywnym badaniu krzyżowym oceniającym 109 400 pacjentów, u których rozpoczęto dializoterapię, krótkotrwałe stosowanie NLPZ przez 2 tygodnie uznano za istotny czynnik ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek wymagającej leczenia nerkozastępczego. Ryzyko przewlekłej dializy występowało zarówno w przypadku stosowania selektywnych jak i nieselektywnych NLPZ, przy czym skorygowany iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) w przypadku nieselektywnych NLPZ był wyższy (OR: 2,73) niż selektywnych (OR: 1,70) tj. rofekoksyb i celekoksyb. Spośród nieselektywnych NLPZ najwyższą potencjalną szkodliwością dla czynności nerek wyróżniały się pochodne kwasu octowego (OR: 3,05) tj. indometacyna, sulindak, ketorolak i diklofenak, następnie odpowiednio pochodne kwasów enolowego, propionowego, antranilowego, i kwas acetylosalicylowy (OR: 1,91; 1,68; 1,65; 1,53). Najwyższa wartość OR: 8,66 występowała w przypadku pozajelitowego stosowania NLPZ. Należy zaznaczyć, że w tym badaniu większość

pacjentów miała przewlekłą chorobę nerek (88,2%) przed rozpoczęciem stosowania NLPZ [21].

Zastosowanie NLPZ w okresie okołoperacyjnym przez krótki czas w najmniejszej skutecznej dawce w leczeniu bólu pooperacyjnego wydaje się bezpieczne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, a w przypadku CKD, hiponatremii, hipowolemii, marskości wątroby, zastoinowej niewydolności serca, zespołu nerczycowym nie jest zalecane [22].

Okołoperacyjne leczenie nadciśnienia ma kluczowe znaczenie dla bezpieczeństwa pacjenta. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podawanych planowym dużym zabiegom chirurgicznym uzasadnione jest leczenie nadciśnienia do czasu operacji. Aktualne dowody przemawiają za okołoperacyjną kontynuacją stosowania beta-blokerów i alfa 2-agonistów. Natomiast ograniczone dane wskazują na korzyści związane z odstawieniem diuretyków tiazydowych lub blokerów kanału wapniowego w okresie przedoperacyjnym [23]. Istnieją kontrowersyjne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania ACEI/ARB w dniu operacji. Nawet bez istniejących czynników ryzyka ACEI/ARB mogą powodować ostry spadek GFR. W przypadku, gdy przekracza 25% poniżej wartości wyjściowej, ACEI/ARB należy odstawić i przeprowadzić badania w kierunku obustronnego zwężenia tętnic nerkowych. Roshanov i wsp. w międzynarodowym, obserwacyjnym, prospektywnym badaniu kohortowym zauważyli, że odstawienie ACEI/ARB bez wprowadzenia innego leku kontrolującego ciśnienie tętnicze, w ciągu 24 godzin przed poważną operacją niekardiologiczną wiązało się z niższym ryzykiem zgonu i pooperacyjnych zdarzeń naczyniowych [24].

Pomimo obaw dotyczących bezpieczeństwa okołoperacyjnego podawania ACEI/ARB oraz w związku z zaleceniami dotyczącymi korzyści z ich stosowania u chorych z nadciśnieniem tętniczym, zawałem serca, zastoinową niewydolnością serca, cukrzycą i CKD w warunkach nieoperacyjnych, wielu klinicystów niechętnie rezygnuje z tych leków u pacjentów chirurgicznych [25]. Pod kierownictwem ACC/AHA (ang. *American College of Cardiology/American Heart Association*) powstały zalecenia, zgodnie z którymi u pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym należy rozważyć odstawienie ACEI/ARB na 24 godziny przed operacją i ponownie włączyć w ciągu 48 godzin po zabiegu, jeżeli jest to uzasadnione [26].

Częstą praktyką kliniczną jest odstawienie diuretyków w dniu operacji, ze względu na ryzyko niedoci-

śnienia śródoperacyjnego. Według zaleceń kontynuację lub odstawienie diuretyków pętlowych w okresie okołoperacyjnym należy rozważyć indywidualnie dla każdego pacjenta.

Wyniki badania randomizowanego u pacjentów niekardiologicznych wskazują, że odstawienie diuretyków pętlowych nie doprowadziło do zmniejszenia częstości występowania niedociśnienia śródoperacyjnego i zachorowalności na choroby serca [27].

Nefrotoksyczność TW w okresie okołoperacyjnym

Przeprowadzone dotychczas badania wskazują, że AKITW może stanowić istotny problem leczenia okołoperacyjnego. Potencjalne ryzyko AKITW wśród operowanych pacjentów zwiększa się w przypadku stosowania poszczególnych leków TW jak i ich podwójnych lub potrójnych skojarzeń. Kimmel i wsp. zaobserwowali, że u 67 z 425 pacjentów operowanych z powodu wymiany stawu kolanowego lub stawu biodrowego rozwinęło się AKI. Czynniki ryzyka związane z AKI obejmowały wysoki wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI), starszy wiek, niższy przedoperacyjny eGFR oraz przyjmowanie ACEI/ARB. U większości pacjentów AKI ustąpiło przed wypisaniem ze szpitala, jednak tylko w 62% przypadkach zlecono wykonanie badania czynności nerek po zakończeniu hospitalizacji [28].

AKITW jako przyczyna hospitalizacji jest często rozpoznawane wśród osób starszych, przy czym wpływ na śmiertelność nie został jednoznacznie potwierdzony. Garcia Camin i wsp. zidentyfikowali 85 przypadków hospitalizacji z przyczyn AKITW w ciągu 15 miesięcy, w tym 78% dotyczyło pacjentów powyżej 70 roku życia. Częstość występowania AKITW w populacji oszacowano na 3,4 przypadki na 1000 przyjmujących TW. AKI dotyczyło skojarzonego leczenia: diuretyk + NLPZ odpowiednio u 8,99; ACEI/ARB-II + diuretyk + NLPZ u 8,82; ACEI/ARB-II + diuretyk u 6,87 oraz w przypadku monoterapii diuretykiem u 3,31 pacjentów [29].

Badanie kliniczno-kontrolne przeprowadzone przez Calvo i wsp. wśród 480 537 osób, średnia wieku 79 lat, wykazało istotnie wyższe ryzyko hospitalizacji z powodu AKI w przypadku jednoczesnego stosowania leków moczopędnych, inhibitorów RAAS i NLPZ lub metamizolu, przy czym śmiertelność u tych osób była niższa [30].

Dane retrospektywne zebrane przez Mangoni i wsp. nie potwierdziły zależności między AKI a TW u pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Wzrost CSr ≥ 27 $\mu\text{mol/l}$ w ciągu pierwszych 48 godzin od przyjęcia lub w czasie całego okresu hospitalizacji w przypadku stosowania TW nie miał wpływu na długość pobytu, czy śmiertelność niezależnie od tego, czy okres przyjęcia do szpitala przypadał na falę upałów zwiększających ryzyko odwodnienia, czy normalnych temperatur [31].

Badania wskazują, że istotne znaczenie dla wystąpienia AKITW może mieć rozpoczęcie stosowania NLPZ, w tym w ramach analgezji pooperacyjnej, natomiast wpływ biologicznego okresu półtrwania NLPZ nie został jednoznacznie potwierdzony. Analiza japońskiej bazy zgłoszeń działań niepożądanych leków wykazała, że początek objawów AKITW zależał od czasu włączenia NLPZ i wynosił odpowiednio: 8 dni dla kombinacji potrójnej, 7 dni po dodaniu NLPZ do inhibitorów RAAS, 9 dni dla diuretyków dodanych do NLPZ i 9 dni dla samych NLPZ [32].

Bories i wsp. zaobserwowali AKITW w następie włączenia NLPZ u 5 ze 151 pacjentów leczonych diuretykami + inhibitorami RAAS; 2 ze 117 leczonych diuretykami + NLPZ; 1 ze 427 stosujących RAAS + NLPZ. Nie stwierdzono AKI w grupie kontrolnej złożonej z 1886 pacjentów leczonych diuretykami i inhibitorami RAAS, którym nie zlecono NLPZ w trakcie pobytu w szpitalu [33].

W siedmiomiesięcznym badaniu retrospektywnym Seiberth i wsp. zastosowanie w analgezji pooperacyjnej NLPZ u 4 z 24 (16,7%) pacjentów, którzy dodatkowo otrzymywali inhibitor RASS i diuretyk spowodowało pogorszenie funkcji nerek, przy czym AKI stwierdzono u jednej osoby. Zgodnie z miejscowymi standardami leczenia bólu pooperacyjnego zlecano ibuprofen w zabiegach kostnych oraz metamizol w chirurgii trzewnej [34].

Badanie kohortowe Lapi i wsp. wykazało 2215 przypadków AKI z około 50% śmiertelnością w grupie prawie 500 000 pacjentów stosujących leki przeciwnadciśnieniowe. Przednerkowe ostre uszkodzenie nerek spowodowane zmianami hemodynamicznymi w kłębuszkach nerkowych ze zmniejszonym eGFR bez uszkodzenia mięszu nerek występowało u 22% osób stosujących równocześnie inhibitory RAAS, leki moczopędne oraz NLPZ. Stosowanie podwójnej terapii NLPZ+diuretyk lub ACEI/ARB nie wiązało się z podwyższonym ryzykiem AKI. W przypadku TW ryzyko było większe o 31% w ciągu pierwszych

30 dni od włączenia NLPZ. Osoby przyjmujące NLPZ o długim okresie półtrwania (≥ 12 godzin: azapropazon, meloksykam, nabumeton, naproksen, piroksydam, sulindak, tenoksydam) były obciążone większym ryzykiem AKITW w porównaniu do stosujących NLPZ o krótkim okresie półtrwania (< 12 godzin: aceklofenak, acemetacyna, diklofenak, etodolak, fenbufen, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indometacyna, ketoprofen, kwas mefenamowy, kwas tiaprofenowy, kwas acetylosalicylowy) [35].

W celu oceny zależności między AKI a TW oraz AKI a okresem półtrwania NLPZ Fournier i wsp. wybrali z francuskiej bazy danych nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe, u których występowały następujące działania niepożądane tj. bezmocz, zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek, ostra niewydolność przednerkowa. Wyniki analizy wykazały wpływ jednoczesnego stosowania NLPZ i leków przeciwnadciśnieniowych na występowanie AKI. Nie stwierdzono natomiast istotnego wpływu okresu półtrwania NLPZ (krótki < 12 i długi ≥ 12 godzin) na liczbę zgłoszeń działań niepożądanych [36].

Dotychczas przeprowadzone nieliczne badania dostarczają obiecujących wyników dotyczących profilaktyki okołozabiegowego AKITW. Postępowanie polegające na wstrzymaniu terapii trójlekowej w okresie okołoperacyjnym u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium II i III przy jednoczesnym skorygowaniu niedociśnienia, nazwane „nefroprewencją”, pozwoliło zredukować ryzyko AKI w następstwie hipotensji pooperacyjnej wywołanej TW przy współwystępującej CKD, nazwanej poczwórną kaskadą (ang. *quadruple whammy*) [37].

Zalecenia postępowania podczas wystąpienia AKITW w okresie okołoperacyjnym

Rozpoznanie etiologii okołoperacyjnego AKI wymaga poszukiwania przyczyny, szczególnie z uwzględnieniem perspektywy przednerkowej, wewnątrznerkowej oraz pozanerkowej oraz jak najszybszego wykluczenia niedrożności w drogach moczowych za pomocą badań obrazowych [5].

Niezależnie od pochodzenia AKI konieczne jest odstawienie wszystkich leków nefrotoksycznych. Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku rozpoznania AKI przedstawiono w tabeli IV [14,38,39].

W przypadku wystąpienia AKITW korygowanie hipowolemii za pomocą dożylnego nawadniania jest podstawowym okołoperacyjnym celem hemodynamicznym. Jednocześnie postępowanie terapeutyczne obejmuje: monitorowanie stężenia kreatyniny we krwi, objętości wydalanego moczu, leczenie powikłań AKI, w tym zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej (tj. hiperkaliemia, przeciążenie objętościowe, kwasica), oszacowanie ukrytych strat płynów, cewnikowanie w przypadku skąpomoczu i/lub niemożliwego wiarygodnego pomiaru ilości wydalanych płynów. Stosowanie diuretyków dopuszcza się w przypadku przeciążania objętościowego, natomiast nie jest zalecane w leczeniu oligurii lub anurii [6].

W przypadkach, gdy resuscytacja płynowa jest nieskuteczna lub może być utrzymywana tylko przez krótki czas zalecane jest rozważenie podania leków wazopersyjnych w celu utrzymania ciśnienia perfuzji (ciśnienie rozkurczowe > 65 mmHg i ciśnienie skurczowe > 100 mmHg). U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością komorową można podjąć próbę jednoczesnego podawania leków inotropowych i płynoterapii [10].

Wczesna (w ciągu 48 godzin) konsultacja nefrologiczna AKI jest szczególnie wskazana w przypadku zamiaru podania jodowych środków kontrastowych pacjentom z AKI/CKD, rozpoznania 3 stopnia AKI, braku odpowiedzi na leczenie 2 stopnia AKI, białkomoczu/krwiomoczu, braku wyraźnego czynnika wywołującego AKI, zespołu hemolityczno-mocznikowego, wskazań do pilnej dializy (tj. hiperkaliemia $> 6,5$ mmol/l, kwasica metaboliczna $\text{pH} < 7,15/\text{H}^+ > 70$; obrzęk płuc, zapalenie wsierdza/encefalopatia, objawy zatrucia lekami), jak również u pacjenta po przeszczepie. Po wypisie ze szpitala konieczna jest dalsza ocena pacjentów po przebytych epizodach AKITW, która powinna obejmować regularny pomiar stężenia kreatyniny w surowicy w okresie od 6 do 12 miesięcy po zakończonej hospitalizacji [39].

Podsumowanie

Patomechanizm okołoperacyjnego AKI jest złożony i zróżnicowany oraz skorelowany ze zwiększoną śmiertelnością. Większość przypadków AKI u pacjentów chirurgicznych wiąże się z hipoperfuzją nerek i/lub zaburzeniem funkcji nerek po lekach nefrotoksycznych, a rzadziej wynika z pierwotnej choroby nerek. Poprawa bezpieczeństwa TW i rokowania okołoperacyjnego wymaga zaangażowania interdyscyplinarnego

Tabela IV. Zalecenia w przypadku wystąpienia AKI w okresie okołoperacyjnym

Table IV. Management of AKI in the perioperative period

Wysokie ryzyko AKI	1. stopień AKI	2. stopień AKI	3. stopień AKI
Leki nefrotoksyczne wymagające odstawienia w AKI: NLPZ (np. ibuprofen, naproksen, ketonal, celekoksyb, nimesulid, piroksykam) ACEI (np. kaptopryl, lizynopryl, enalapryl, ramipryl, zofenoryl) ARB (np. losartan, walsartan, kandesartan, irbesartan, telmisartan) Diuretyki (np. furosemid, torasemid, hydrochlorotiazyd, chlortalidon, indapamid, amilorid, eplerenon, spironolakton, acetazolamid, mannitol) Aminoglikozydy (amikacyna, tobramycyna, gentamycyna) Amfoterycyna B Cisplatyna Foskarnet Jodowe środki kontrastowe Pentamidyna Tenofovir Kwas zoledronowy			
Leki wymagające odstawienia lub dostosowania dawki do funkcji nerek w AKI: Analgetyki (morfina) Koanalgetyki (gabapentyna, pregabalina) Leki przeciwpadaczkowe (lamotrygina) Leki przeciwwirusowe (acyklowir, gancyklowir, walgancyklowir) Leki przeciwgrzybicze (flukonazol) Antybiotyki (większość antybiotyków wymaga dostosowania dawki w przypadku AKI z wyjątkiem: azytromycyny, ceftriaksonu, doksycyliny, linezolidu, moksyflokscyny, rifampicyny, nafcyliny) Leki przeciwcukrzycowe (pochodne sulfonilomocznika, metformina) Allopurinol Baklofen Kolchicyna Digoksyna Lit LMWH NOAC			
Ocena bilansu płynów i perfuzji nerek			
Rozważenie monitorowania hemodynamicznego			
Oznaczenie stężenia kreatyniny i ilości wydalanego moczu			
Zapobieganie hiperglikemii			
Odstąpienie od procedur z zastosowaniem środka kontrastowego, jeżeli to możliwe			
Przeprowadzenie nieinwazyjnej diagnostyki nerek			
Rozważenie inwazyjnej diagnostyki nerek			
Rozważenie terapii nerkozastępczej			
Rozważenie hospitalizacji w OIT			
LMWH - heparyny drobnocząsteczkowe (ang. <i>low-molecular-weight heparyn</i>) NOAC – doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K (ang. <i>non-vitamin K antagonist oral anticoagulants</i>)			Unikanie zakładania cewnika do żyły podobojczykowej, jeżeli to możliwe

zespołu medycznego w zakresie wprowadzenia do rutynowej praktyki klinicznej: identyfikacji pacjentów zagrożonych AKITW, indywidualizacji i nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, a w przypadku rozpoznania AKITW wstrzymanie podawania wszystkich leków potencjalnie nefrotoksycznych, korygowanie zaburzeń wodno-elektrolitowych oraz zlecenie monitorowania czynności nerek również po wypisie ze szpitala.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Kamila Sowa

4 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ we Wrocławiu

ul. Rudolfa Weigla 5, 50-981 Wrocław

☎ (+48) 261 660 465

✉ kamila.sowa1@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. Witzczak I, Rypicza Ł. Bezpieczeństwo pacjenta w procesie farmakoterapii. Wrocław: Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich. 2021.
2. Chwala L, Bellomo R, Bihorac A, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(4):241-57.
3. Pęczek K, Nowicki M. Diagnostyka różnicowa ostrego uszkodzenia nerek. *Varia Medica.* 2017;1(1):57-64.
4. Peti-Peterdi J, Harris RC. Macula densa sensing and signaling mechanisms of renin release. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(7):1093-6.
5. Fountain JH, Kaur J, Lappin SL. Physiology, Renin Angiotensin System. *StatPearls.* 2023.
6. Goren O, Matot I. Perioperative acute kidney injury. *Br J Anaesth.* 2015;S2:ii3-4.
7. Lovshin JA, Boulet G, Lytvyn Y, et al. Renin-angiotensyn-aldosterone system activation in long- standing type 1 diabetes. *JCI Insight.* 2018;3(1):e96968.
8. Drożdżał S, Lechowicz K, Szostak B. Kidney damage from nonsteroidal anti-inflammatory drugs- Myth or truth? Review of selected literature. *Pharmacol Res Perspect.* 2021;9(4):e00817.
9. Leete J, Wang C, Lopez-Hernandez FJ, et al. Determining risk factors for triple whammy acute kidney injury. *Math Biosci.* 2022;347:108809.
10. Yu X, Feng Z. Analysis of risk factors for perioperative acute kidney injury and management strategies. *Fron Med.* 2021;8:75193.
11. Sutherland SM, Brynes JJ, Kothari M, et al. AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(4):554-561.
12. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int.* 2015;87(1):62-73.
13. Chen JJ, Kuo G, Hung CC, et al. Risk factors and prognosis assessment for acute kidney injury: The 2020 consensus of the Taiwan AKI Task Force. *JFMA.* 2021;120:1424-33.
14. KDIGO Clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kindy International Supplements.* 2012.2(2), Update 2023.
15. Haręźlak T, Religioni U, Szymański FM, et al. Drug interactions affecting kidney function: beware of health threats from Triple Whammy. *Adv Ther.* 2022;39(1):140-7.
16. Willner D, Goldman A, Azran H, et al. Early identification of acute kidney injury in the ICU with real-time output monitoring: a clinical investigation. *BMC Nephrol.* 2021;22:293.
17. Koeck JA, Mastragelopoulos N, Just KS, et al. The prevalence of 'triple whammy' prescriptions in surgical inpatients and associated pharmacist recommendations. *Pharmazie.* 2021;76(7):317-27.
18. Wordliczek J, Zajączkowska R, Dziki A i wsp. Uśmierzenie bólu pooperacyjnego w chirurgii ogólnej-zalecenie Towarzystwa Chirurgów Polskich, polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii, polskiego Towarzystwa Badania Bólu oraz Polskiego Towarzystwa Znieczulenie regionalnego i leczenia Bólu. *Pol Przegl Chir.* 2019;91(1):47-69.
19. Lee A, Cooper MC, Craig JC, et al. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative renal function in adults with normal renal function. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD002765.
20. Feldman HI, Kinman JL, Berlin JA, et al. Parenteral ketorolac: the risk for acute renal failure. *Ann Intern Med.* 1997;1;126(3):193-9.
21. Chang YK, Liu JS, Hsu YH, et al. Increased Risk of End-Stage Renal Disease (ESRD) Requiring Chronic Dialysis is Associated With Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Mationwide Case-Crossover Study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(38):e1362.
22. Chang RW, Tomkins DM, Cohn SM. Are NSAID Safe? Assessing the Risk -Benefit Profile of Nonsteroidal Anit-Inflamatory Drug Use in Postoperative Pain Management. *Am Surg* 2021;87(6):872-9.
23. Pai SL, Chadha RM, Irizarry-Alvarado JM, et al. Pharmacologic and Perioperative Considerations for Antihypertensive Medications. *Curr Clin Pharmacol.* 2017;12(3):135-40.
24. Roshanov PS, Rochweg B, Patel A, et al. Withholding versus Continuing Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers before Noncardiac Surgery: An Analysis of the Vascular events In noncardiac Surgery patients cohort evaluation Prospective Cohort. *Anesthesiology.* 2017;126(1):16-27.
25. Sander RD, Hughes F, Shaw A, et al. Perioperative Quality Initiative consensus statement on preoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *Br J Anaesth.* 2019;122(5):552-62.
26. Whelton PK, Carey RM, Arnow WS, et al. 2017 AAC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASCPC/NMA/PCNA guideline for prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):e127-e248.
27. Khan NA, Campbell NR, Forst SD, et al. Risk of intraoperative hypotension with loop diuretics: a randomized controlled trail. *Am J Med.* 2010;123(11):1059.e1-8.
28. Kimmel LA, Wilson S, Jandaran JD, et al. Incidence of acute kidney injury following total joint arthroplasty: a retrospective review by RIFLE criteria. *Clin Kindy J.* 2014;7(6):546-51.
29. Garcia Camin RM, Cols M, Chevarria JL, et al. Acute kidney injury secondary to a combination of renin-angiotensin system inhibitors, diuretics and NLPZ: "Triple Whammy". *Nefrologia.* 2015;35(2):197-206.
30. Calvo DM, Saiz LC, Leache L, et al. Effect of the combination of diuretics, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, and non-steroidal anti-inflammatory drugs or metimizole (triple whammy) on hospitalisation due to acute kidney injury: A nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2023;32(8):898-909.

31. Mangoni AA, Kholmurodova F, Mayner L, et al. The Concomitant Use of Diuretics, Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers (Triple Whammy), Extreme Heat, and In-Hospital Acute Kidney Injury in Older Medical Patients. *Adv Ther.* 2017;34(11):2534-41.
32. Kunitsu Y, Hira D, Morikochi A, et al. Time until onset of acute kidney injury by combination therapy with "Triple Whammy" drugs obtained from Japanese Adverse Drug Event Report database. *PLoS One.* 2022;17(2):e0263682.
33. Bories M, Bacle A, Gilardi H, et al. Risk of acute kidney injury by initiation of non-steroidal anti-inflammatory drugs in hospitalised patients treated with diuretics and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Eur J Hosp Pharm.* 2022;29(6):359-61.
34. Seiberth S, Berner J, Hug MJ, et al. Double Whamm and Triple Whamm combinations in hospitalized surgical patients – real life data from a tertiary teaching hospital. *Pharmazie.* 2022;77(1):38-43.
35. Lapi F, Azoulay L, Yin H, et al. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ.* 2013;346:e8525.
36. Fournier JP, Sommet A, Durrieu G, et al. More on the "Triple Whammy": antihypertensive drugs, non-steroidal anti-inflammatory agents and acute kidney injury – a case/non-case study in the French pharmacovigilance database. *Ren Fail.* 2014;36(7):1166-8.
37. Onuigbo MA, Agbasi N. "Quadruple whammy" – a preventable newly described syndrome of post-operative AKI in CKD II and CKD III patients on combination "Triple whammy" medications: a Mayo Clinic Health System, Eau Claire, Wisconsin experience. *Niger J Clin Pract.* 2014;17(5):649-54.
38. Guidelines for Medicines Optimisation in Patients with Acute Kidney Injury. NHS. 2016;1-16.
39. Mercado MG, Smith DK, Guard EL. Acute kidney injury: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2019;100(11):687-94.