

Nesteroidní antirevmatika a ledviny

J. Zadražil

III. interní klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Vlastimil Šudla, CSc.

Souhrn: Nesteroidní antirevmatika (NSA) mohou způsobit potenciálně závažné komplikace postihující ledviny. Mezi konvenčními NSA a selektivními inhibitory COX-2 neexistují z hlediska renálních nežádoucích účinků žádné signifikantní rozdíly. Nefrotoxicita NSA je dobře dokumentována. Mnoho renálních poruch, které vznikají v důsledku léčby NSA, je přičítáno inhibici syntézy prostaglandinů. Tvorba prostaglandinů je zvláště významná u vysoce rizikových nemocných, včetně nemocných se závažnými chorobami srdce a jater, u preexistujících onemocnění ledvin, nemocných vyššího věku a jedinců trpících dehydratací. Častou komplikací terapie NSA je retence natria a tvorba otoků v důsledku zvýšené reabsorpce natria a vody v tlustém raménku Henleovy kličky. V rámci snížené sekrece reninu může dojít k rozvoji hyperkalemie. Nesteroidní antirevmatika mohou způsobit dvě rozdílné formy akutního selhání ledvin. Pokles tvorby prostaglandinů může navodit reverzibilní ischemii ledvin a hemodynamicky indukované akutní selhání ledvin. Druhou formou akutního selhání ledvin, které může být zapříčiněno NSA, je akutní intersticiální nefritida. Tento typ nefritidy je často provázen nefrotickým syndromem v důsledku minimálních změn glomerulů. Nefrotický syndrom po léčbě NSA se může manifestovat také ve spojitosti se sekundární membranózní nefropatií. Další komplikací léčby NSA může být mírné zvýšení TK u některých hypertoniků, které je důsledkem nárůstu systémové a renální cévní rezistence. U nemocných dlouhodobě nadužívajících NSA může dojít k nekróze renální papily. Expozice velkým dávkám NSA může pravděpodobně v ojedinělých případech navodit také chronickou renální nedostatečnost.

Klíčová slova: nesteroidní antirevmatika – prostaglandiny – akutní selhání ledvin – akutní intersticiální nefritida – nefrotický syndrom – hyperkalemie – hyponatremie – retence vody – nekróza renální papily – chronická renální insuficience

Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the kidney

Summary: Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) have potentially important renal adverse effects. With regard to renal adverse effects there is no indication of significant differences between conventional NSAIDs and selective COX-2 inhibitors. Their nephrotoxicity has been well documented. Many of the renal abnormalities that are encountered as a result of NSAIDs use can be attributed to the inhibition of prostaglandins synthesis. The release of prostaglandins is particularly important in high-risk patients, including patients with severe heart disease, liver disease, preexisting renal disease, elderly and patients with volume depletion. The common complication of NSAID use is retention of sodium and edema formation due to increased reabsorption of sodium and water in the loop of Henle and hyperkalemie due to diminished renin secretion. Nonsteroidal antiinflammatory drugs can induce two different forms of acute renal failure. Decreased prostaglandin synthesis can lead to reversible renal ischemia and hemodynamically-mediated acute renal failure. Second form of acute renal failure is acute interstitial nephritis. This type of interstitial nephritis is often accompanied by nephrotic syndrome due to minimal change disease. Nephrotic syndrome after NSAIDs treatments may be also associated with membranous nephropathy. Another complication of NSAIDs treatment is modest rise of systemic blood pressure in some hypertensive patients due to increase in renal and systemic vascular resistance. In patients consuming excessive amount of NSAIDs over a prolonged period of years papillary necrosis can occur. Exposure to large quantities of NSAIDs can probably induce in some patients chronic renal insufficiency.

Key words: nonsteroidal antiinflammatory drugs – prostaglandins – acute renal failure – acute interstitial nephritis – nephrotic syndrome – hyperkalemia – hyponatremia – water retention – papillary necrosis – chronic renal insufficiency

Úvod

S rostoucím trendem stárnutí populace se signifikantně zvyšuje i prevalence degenerativních a zánětlivých revmatologických onemocnění a paralelně s tímto trendem narůstá i spotřeba nesteroidních antirevmatik (NSA). Zvyšující se spotřeba NSA v průměrně rozvinutých zemích je

provázena i zvyšující se incidencí nežádoucích účinků těchto léků. Většina vedlejších účinků NSA probíhá subklinicky nebo má pouze lehký klinický průběh, mnohé však mohou být ale také důvodem k hospitalizaci. Odhaduje se, že nežádoucí účinky léků jsou důvodem asi 5–7 % všech hospitalizací, přitom kyselina

acetylsalicylová a NSA se na tomto stavu podílejí asi 30 % [1].

Kromě postižení zažívacího traktu, jaterní toxicity, kardiovaskulárních vedlejších účinků, postižení centrálního nervového systému, plic, hematopoetické soustavy a může patřit mezi významné nežádoucí účinky NSA také celé spektrum renálních

poruch funkčního nebo morfologického charakteru, které mohou mít různou klinickou závažnost.

Mechanismus účinku nesteroidních antirevmatik

Terapeutická účinnost i výskyt nežádoucích účinků jednotlivých NSA vykazuje v závislosti na jejich vstřebávání, distribuci a metabolismu velkou interindividuální variabilitu.

Základním mechanismem účinku NSA je inhibice tvorby prostaglandinů, prostacyklinu a tromboxanu v důsledku inhibice cyklooxygenázy (COX). Ledviny patří k orgánům, v nichž jsou exprimovány obě formy cyklooxygenázy, izoenzymy COX-1 a COX-2. Tato skutečnost má důležitý význam z hlediska morfologického i funkčního vývoje ledvin. Tvorba COX-1 převažuje v cévních strukturách, mezangiálních buňkách a sběrných kanálcích, zatímco COX-2 je exprimována také v macula densa, intersticiálních buňkách dřeně a glomerulárních podocytech [2].

Mezi vedlejší mechanismy účinku NSA, které nejsou závislé na inhibici tvorby prostaglandinů, patří ovlivnění transmembranového transportu iontů a oxidativní fosforylace, inhibice neutrofilů v důsledku snížené dostupnosti L-selektinů a inhibice nukleárního faktoru κB s následným poklesem tvorby oxidu dusnatého (NO) [3,4].

Nesteroidní antirevmatika a hemodynamicky indukované akutní selhání ledvin

Nesteroidní antirevmatika mohou navodit dvě rozdílné formy akutního selhání ledvin (ASL). První formou je ASL v důsledku hemodynamicky způsobených změn.

Vazodilatační prostaglandiny, zejména prostacyklin PGI_2 a prostaglandin PGE_2 udržují průtok krve ledvinami a glomerulární filtraci zejména u jedinců s preexistujícím onemocněním ledvin, renální insuficiencí, hyperkalcemií, u starých nemocných

a u stavů provázených objemovou redistribucí nebo objemovou deplecí, např. u městnavé slabosti srdce, jaterní cirhózy nebo dehydratace [5].

Za uvedených podmínek může blokáda tvorby vazodilatačních prostaglandinů prostřednictvím NSA navodit převahu vazokonstrikčních působků, především angiotenzinu II, arginin-vazopresinu, noradrenalinu a endotelinu [6]. Výsledkem je renální ischemie, pokles glomerulárního hydrostatického tlaku a ASL. Vstup koncentrace kreatininu v plazmě nastává po 3–7 dnech léčby NSA a je navozen maximální inhibicí tvorby prostaglandinů [7]. U uvedených rizikových skupin nemocných mohou nepříznivě ovlivnit funkci ledvin i selektivní COX-2 inhibitory a to v obdobném rozsahu jako neselektivní NSA [8]. Po přerušení léčby COX-1, případně COX-2 inhibitory a intenzivní podpůrné terapii lze očekávat úpravu funkce ledvin v průběhu několika dnů až tří týdnů [9].

Nesteroidní antirevmatika a akutní intersticiální nefritida

Druhou formou akutní renální insuficience a selhání ledvin, která může být indukována NSA, je akutní intersticiální nefritida. V posledních letech došlo k výrazné změně etiologického spektra akutních intersticiálních nefritid v tom smyslu, že asi 70 % všech případů je způsobeno léky, včetně NSA [10]. Akutní intersticiální nefritida byla nedávno popsána i po selektivních COX-2 inhibitech [11,12].

Morfologicky je akutní intersticiální nefritida charakterizována přítomností intersticiálního infiltrátu, jehož dominující součástí jsou T-lymfocyty. Předpokládá se, že aktivace T-lymfocytů je navozena zvýšenou tvorbou leukotrienů v důsledku inhibice cyklooxygenázy.

Klinicky se akutní intersticiální nefritida typicky projevuje hematurií, pyurií a přítomností válců v močovém sedimentu, proteinurií, často

až nefrotického charakteru a akutním vzestupem plazmatické koncentrace kreatininu s poklesem glomerulární filtrace. V některých případech si stav může vynutit po přechodnou dobu i hemodialyzační léčbu. Klinické projevy alergické reakce, jako je rash, horečka, eozinofilie, eozinofilurie nebo zvýšená hladina IgE, jsou přítomny vzácně [13].

Výskyt této komplikace, která se obvykle manifestuje za 2–18 měsíců po zahájení léčby NSA, není závislý na dávce léku a po přerušení léčby se obvykle v průběhu několika týdnů upraví [10]. U nemocných, u kterých nedojde za 2 týdny po vysazení léčby NSA k signifikantnímu poklesu proteinurie, jsou empiricky doporučovány kortikosteroidy [14]. V situacích provázených diagnostickými rozpaky nebo tam, kde došlo k rozvoji selhání ledvin, je indikována renální biopsie. Potvrdí-li histologické vyšetření akutní intersticiální nefritidu a po vysazení NSA nedojde během 1–2 týdnů k poklesu kreatininemie, jsou indikovány kortikosteroidy, např. Prednison v úvodní dávce 1 mg/kg hmotnosti/den [15].

Nesteroidní antirevmatika a nefrotický syndrom

Akutní intersticiální nefritida navozená NSA je často provázena nefrotickým syndromem (NS). Příčinou NS jsou v tomto případě pravděpodobně toxické lymfokiny uvolněné z aktivovaných lymfocytů, které mohou navodit minimální glomerulopatii s fúzí pedicel podocytů a klinickým obrazem nefrotického syndromu v důsledku ztráty elektrostatické repulzivní bariéry glomerulární kapilární stěny [16]. Tento obraz mohou způsobit i selektivní COX-2 inhibitory [11].

Druhou morfologickou variantou, která může být příčinou NS po léčbě NSA, je membranózní nefropatie. V tomto případě je nefrotická proteinurie způsobena strukturálním poškozením glomerulární bazální mem-

brány, a proteinurie je proto neselektivního typu. I když k této komplikaci může dojít v důsledku léčby všemi známými NSA, nejčastěji je popisována po léčbě diklofenakem [17].

Podle současných poznatků je membranózní nefropatie indukovaná NSA běžnější, než se předpokládalo dříve a představuje asi 10 % všech membranózních nefropatií. Na sekundární membranózní nefropatii této etiologie musíme pomýšlet v případech, v nichž k manifestaci nefrotické proteinurie a nefrotického syndromu dojde v souvislosti se zahájením léčby NSA a ustoupí-li proteinurie v průběhu několika týdnů až měsíců po přerušení terapie [18].

Nesteroidní antirevmatika a poruchy vodního a elektrolytového hospodářství

Renální prostaglandiny udržují v ledvinách na dostatečné úrovni nejen perfuzi, ale zvyšují také sekreci reninu a aldosteronu, snižují zpětnou reabsorpci sodíku v tlustém raménku Henleovy kličky a do určité míry antagonizují i působení antidiuretického hormonu [19–21]. Lokálně produkované prostaglandiny mohou ovlivňovat rovněž natriuretický efekt dopaminu a jednoho z natriuretických peptidů [22,23].

Útlum tvorby prostaglandinů navozený NSA má za normálních podmínek na vodní a elektrolytové hospodářství jen velmi omezený vliv. Klinického významu nabývá v situacích, v nichž je v důsledku převahy vazokonstrikčních působků tvorba prostaglandinů kompenzačně vystupňována, např. u preexistujících onemocnění ledvin a u stavů spojených s volumovou deplecí nebo redistribucí. Za těchto podmínek může léčba NSA a následná inhibice tvorby prostaglandinů navodit pokles tvorby reninu a aldosteronu (hyporeninový hypoaldosteronismus), vzestup zpětné resorpce natria a vody v tlustém raménku Henleovy kličky a v důsledku oslabení účinku antidiuretického hormonu i ve sběrném kanálku [19,24].

Klinickou manifestací těchto patofyziologických změn může být retence tekutin s tvorbou otoků, hyponatremie a hyperkalemie. Tyto stavy jsou reverzibilní a upraví se po přerušení léčby NSA nebo inhibitory COX-2 [8,24]. Retence tekutin nebývá velká, obvykle se pohybuje kolem 0,5–1 kg, ale např. u jedinců s městnanou srdeční slabostí nebo jaterní cirhózou může být sklon k retenci tekutin při léčbě NSA mnohem nápadnější a mohou se objevit i otoky dolních končetin. Vzestup zpětné resorpce natria a vody v tlustém raménku Henleovy kličky navozený léčbou NSA interferuje navíc s léčbou kličkovými diuretiky [25]. Oslabení účinku ADH může navodit pokles clearance volné vody s následnou hyponatremií. Vyšší sklon k hyponatremii po NSA byl rovněž pozorován u starších jedinců léčených thiazidovými diuretiky [26].

Ke vzniku hyperkalemie indukované NSA a koxiby přispívá jednak hyporeninový hypoaldosteronismus, jednak pokles sekrece kalium v distálním tubulu podmíněný sníženou koncentrací natria. Nesteroidní antirevmatika jsou schopna navodit hyperkalemii zejména u nemocných s preexistujícím onemocněním ledvin a poklesem glomerulární filtrace nebo u nemocných léčených inhibitory ACE, beta-blokátory, případně kalium šetřícími diuretiky [24,27].

Nesteroidní antirevmatika a arteriální hypertenze

U hypertoniků bývá často zvýšena aktivita sympatického nervového systému a systému renin-angiotenzin-aldosteron [28]. Ve snaze minimalizovat stupeň renální ischemie v důsledku těchto vazokonstrikčních mechanismů dochází v ledvinách ke zvýšenému uvolňování prostaglandinů [24]. Inhibice této kompenzační schopnosti způsobená NSA vede k převaze vazokonstrikčních mechanismů a k možnému vzestupu TK nebo k akcentaci stávající hypertenze

[29]. Vzestup TK byl pozorován v důsledku léčby konvenčními NSA i COX-2 inhibitory [30]. Metaanalýza 9 randomizovaných studií potvrdila, že koxiby vedou ke srovnatelnému vzestupu TK jako neselektivní antirevmatika [32]. Průměrný vzestup systémového TK kolísá v rozmezí 5–10 mm Hg [31,32]. Po podání blokátorů vápníkových kanálů je hypertenzní odpověď na léčbu NSA minimální nebo zcela chybí. Blokátory vápníkových kanálů jsou proto i lékem volby v případech, kdy léčbu NSA není možno přerušit a tato léčba je provázána vzestupem TK na hodnoty, které vyžadují terapeutickou intervenci [33]. Léčba arteriální hypertenze ACE inhibitory může při současném podávání NSA zvýšit sklon k hyperkalemii [29].

Nesteroidní antirevmatika a nekróza renální papily

Dlouhodobé podávání NSA je na rozdíl od dlouhodobého užívání analgetik a zejména analgetických směsí všeobecně považováno za bezpečné. Nicméně i u nemocných nadávajících NSA po dlouhou dobu může dojít k poškození renálního parenchymu, které je z morfolického hlediska totožné s postižením ledvin u analgetické nefropatie [34]. Základním patogenetickým mechanismem této chronické nefropatie je poškození renální papily. Papilární nekróza byla popsána po léčbě nespecifickými NSA i po léčbě specifickými COX-2 inhibitory [35].

Příčinou papilární nekrózy je ischemické a toxické poškození tkáňových struktur papily. Ve tkáni ledvinové papily klesá v důsledku energeticky náročných pochodů při tvorbě kortikomedulárního gradientu PO_2 fyziologicky na 10–20 mm Hg. Proto je tkáň renální papily náchylná ke vzniku ischemického poškození. Fyziologickou obranou proti tomuto poškození je systémová a lokální tvorba vazodilatačních prostaglandinů, které zvyšují průtok krve oblast-

mi ohroženými ischemií. V případě dlouhodobého podávání NSA je tvorba těchto látek snížena. V důsledku kortikomedulárního koncentračního gradientu navíc dochází ke vzestupu koncentrace NSA nebo metabolitů NSA ve dřeni a zvyšuje se tak jejich přímá cytotoxicita. Přidružený patogenetický význam v rozvoji papilární nekrózy může mít i snížená syntéza reparačních růstových faktorů v buňkách dřeňových tubulů [36].

Výsledkem těchto pochodů je koagulační nekróza papily postihující všechny struktury dřene, tj. Henleovu kličku, vasa recta, dřeňové intersticiu a sběrný kanálek. Papila se může odloučit a způsobit renální koliku, případně obstrukci vývodných cest močových a hydronefrózu. Neodloučená papila postupně kalcifikuje. Změny v kůře ledviny jsou druhotné. V akutním stadiu se projevují závažnou infiltrací a edematózním prosáknutím. Chronické změny jsou ireverzibilní a jsou charakterizovány atrofií tubulů, intersticiální fibrózou a postupným rozvojem fokální segmentální glomerulosklerózy [37].

Nesteroidní antirevmatika a chronická renální insuficience

Podle současných názorů může dlouhodobá expozice velkým dávkám nescifických NSA navodit v ojedinělých případech chronickou renální insuficienci [38]. Počet postižených nemocných je vzhledem k počtu jedinců užívajících některý z NSA velmi malý [39]. Příležitostná léčba nebo intermitentní podávání NSA není provázeno rizikem poklesu glomerulární filtrace [40]. Pokud jde o selektivní COX-2 inhibitory, není doposud známo, zda jejich dlouhodobé užívání může rovněž navodit pokles funkce ledvin.

Klinický průběh a komplikace navozené dlouhodobou léčbou NSA jsou odlišné od klasické analgetické nefropatie navozené analgetikou nebo analgetickými směsmi obsahujícími

fenacetin nebo paracetamol. Postiženy jsou rovnoměrně ženy i muži, a to obvykle až v sedmé dekádě. Charakteristický je velmi pomalý pokles funkce ledvin. Komplikující infekce močových cest se vyskytují vzácně a velmi vzácný je i výskyt karcinomu ledvinové pánvičky, močovodu nebo močového měchýře [6].

Laboratorně můžeme při vyšetření moče a močového sedimentu prokázat sterilní pyurii, mikroskopickou hematurii neglomerulárního typu a smíšenou glomerulární a tubulární proteinurii, která obvykle nepřesahuje 1,5 g/24 hod [41]. Z hlediska funkčního poškození ledvin dochází nejprve k porušení koncentrační schopnosti a snížení resorpce bezsolutové vody. Může být přítomna renální tubulární acidóza distálního typu. Pokles glomerulární filtrace a rozvoj chronické renální insuficience je u postižených nemocných velmi pomalý [42].

Možnosti prevence a monitorování renální toxicity NSA

Každý lékař, který předepisuje NSA, by měl vždy nejprve pečlivě zvážit, zda tyto léky jsou skutečně indikovány. Dále by měly být u každého nemocného posouzeny všechny případné rizikové faktory, které mohou disponovat k manifestaci případných nefrotoxicích projevů NSA. Jedná se zejména o preexistující onemocnění ledvin, chronickou renální nedostatečnost, stavy provázené dehydratací, závažné jaterní choroby, srdeční onemocnění probíhající pod obrazem městnavé slabosti a arteriální hypertenzi. Pozornost by měla být věnována také tomu, zda nemocný současně nedostává léky, které mohou případné renální nežádoucí účinky NSA zhoršovat. V tomto smyslu může být nebezpečná zejména kombinace NSA s inhibitory ACE nebo diuretiky. Z hlediska klinických symptomů je zapotřebí po zahájení léčby NSA sledovat, zda si nemocný nezačne stěžovat na dušnost, nebo nedo-

chází-li k rozvoji otoků dolních končetin. Z laboratorních ukazatelů by měla být na začátku léčby vyšetřena plazmatická koncentrace kreatininu, natria a kalie a vyhodnocen nález v moči a močovém sedimentu. V případě, že jsou zjištěny abnormální hodnoty některých z těchto ukazatelů, je doporučováno jejich další monitorování podle uvážení ošetřujícího lékaře a klinického stavu nemocného.

Určitým příslibem v prevenci nefrotoxicity NSA se jeví pokračující vývoj a širší uplatnění nových a bezpečnějších přípravků, tj. léků obsahujících NO nebo léků, které kromě inhibice cyklooxygenázy současně tlumí i lipooxygenázu [43].

Literatura

1. Pirmohamed M, James S, Meakin S et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15–19.
2. FitzGerald GA. The choreography of cyclooxygenases in the kidney. *J Clin Invest* 2002; 110: 33–34.
3. Diaz-Gonzalez F, Gonzalez-Alvaro I, Campanero MR et al. Prevention of in vitro neutrophil-endothelial attachment through shedding of L-selectin by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Clin Invest* 1995; 95: 1756–1765.
4. Amin AR, Vyas P, Attur M et al. The mode of action of aspirin like-drugs: Effect on inducible nitric oxide synthetase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 1926–1930.
5. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 531–539.
6. Horáčková M. Analgetika a ledviny. Vztah hodnocený klinickým nefrologem. Praha: Triton 2000.
7. Whelton A, Stout RL, Spilman PS et al. Renal effects of ibuprofen, piroxicam, and sulindac in patients with asymptomatic renal failure. A prospective, randomized, crossover comparison. *Ann Intern Med* 1990; 112: 568–576.
8. Braden GL, O'Shea MH, Mulhern JG et al. Acute renal failure and hyperkalaemia associated with cyclooxygenase-2 inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1149–1153.

9. Perazella MA, Tray K. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: A pattern of nephrotoxicity similar to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 2001; 111: 64–67.
10. Baker RL, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 8–11.
11. Alper AB jr, Meleg-Smith S, Krane NK. Nephrotic syndrome and interstitial nephritis associated with celecoxib. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1086–1090.
12. Esteve JB, Launay-Vacher V, Broche-riou I et al. COX-2 inhibitors and acute interstitial nephritis: Case report and review of the literature. *Clin Nephrol* 2005; 63: 385–389.
13. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001; 60: 804–817.
14. Neilson EG. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int* 1989; 35: 1257–1270.
15. Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP et al. Acute interstitial nephritis: Clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2778–2783.
16. Warren GV, Korbet SM, Schwartz MM et al. Minimal change glomerulopathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Kidney Dis* 1989; 13: 127–130.
17. Campistol JM, Galofre J, Botey A et al. Reversible membranous nephritis associated with diclofenac. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 393–395.
18. Radford MG, Holley KE, Grande JP et al. Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *JAMA* 1996; 276: 466–469.
19. Schlondorff D. Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Kidney Int* 1993; 44: 643–653.
20. Kramer HJ, Glanzer K, Dusing R. Role of prostaglandins in the regulation of renal water excretion. *Kidney Int* 1981; 19: 851–859.
21. Hebert RL, Carosino M, Saito O et al. Characterization of rabbit kidney prostaglandin F (2 alpha) receptor exhibiting G(i)-restricted signaling that inhibits water absorption in the collecting duct. *J Biol Chem* 2005; 280: 35028–35037.
22. Satoh T, Cohen HT, Katz AI. Intracellular signalling in the regulation of renal Na-K-ATPase. Role of cyclic AMP and phospholipase A2. *J Clin Invest* 1992; 89: 1496–1500.
23. Gunning ME, Brady HR, Otuechere G et al. Atrial natriuretic peptide (31–67) inhibits Na⁺ transport in rabbit inner medullary collecting duct. Role of prostaglandin E2. *J Clin Invest* 1992; 89: 1411–1417.
24. Oates JA, FitzGerald GA, Branch RA et al. Clinical implications of prostaglandin and thromboxane A2 formation. *N Engl J Med* 1988; 319: 761–767.
25. Brater DC. Anti-inflammatory agents and renal function. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32 (Suppl 1): 33–42.
26. Clark BA, Shannon RP, Rosa RM et al. Increased susceptibility to thiazide-induced hyponatremia in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 1106–1111.
27. Weir MR. Renal effects of nonselective NSAIDs and coxibs. *Cleve Clin J Med* 2002; 69 (Suppl 1): 153–158.
28. Fu Q, Zhang R, Witkowski S et al. Persistent sympathetic activation during chronic antihypertensive therapy: a potential mechanism for long term morbidity? *Hypertension* 2005; 45: 513–521.
29. Pope JE. Hypertension, NSAID, and lessons learned. *J Rheumatol* 2004; 31: 1143–1151.
30. Sowers JR, White WB, Pitt B et al. The effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal antiinflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165: 161–168.
31. Fogari R, Zoppi A, Carretta R et al. Effect of indomethacin on the antihypertensive efficacy of valsartan and lisinopril: A multicentre study. *J Hypertens* 2002; 20: 1007–1014.
32. Aw TJ, Haas SJ, Liew D et al. Metaanalysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med* 2005; 165: 490–496.
33. Klassen DK, Jane LH, Young DY et al. Assessment of blood pressure during naproxen therapy in hypertensive patient treated with nicardipine. *Am J Hypertens* 1995; 8: 146–153.
34. Bennett WM, Porter GA. Analgesic nephropathy and the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in renal patients: New insights. *J Nephrol* 1998; 11: 70–75.
35. Akhund L, Quinet RJ, Ishaq S. Celecoxib – related renal papillary necrosis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 114–115.
36. Safirstein R. Gene expression in nephrotoxic and ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1387–1395.
37. Gault MH, Garrett BJ. Analgesic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 351–360.
38. Segasothy M, Samad S, Zulfigar A et al. Chronic renal disease and papillary necrosis associated with the long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as the sole or predominant analgesic. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 17–24.
39. Bennett WM, Henrich WL, Stoff JS. The renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Summary and recommendations. *Am J Kidney Dis* 1996; 28 (Suppl 1): 56–62.
40. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM et al. Analgesic use and change in kidney function in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 234–244.
41. De Broe ME, Elsevier MM. Analgesic nephropathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 446–452.
42. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1675–1679.
43. Cheng HF, Harris RC. Renal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 1795–1804.

doc. MUDr. Josef Zadražil, CSc.

www.fnol.cz

e-mail: josef.zadrazil@fnol.cz

Doručeno do redakce: 3. 3. 2006