

Akutt nyresvikt ved bruk av ACE-hemmer for hjertesvikt

Sammendrag

Bakgrunn. Ved hjertesvikt er renin-angiotensin-systemet aktivert, og blokade av dette systemet er i dag basis for behandling av hjertesvikt. Slik behandling har vist symptomatisk lindring i tillegg til livsforlengende effekt. Av og til vil behandling som går ut på blokkering av renin-angiotensin-systemet kunne lede til nyresvikt.

Metode. En pasienthistorie presenteres, og diskuteres på basis av klinisk erfaring og søk i Medline.

Resultater. Nyrefunksjonen er ofte påvirket ved alvorlig hjertesvikt, og pasientene kan ha aterosklerotiske forandringer i små og store nyrekar. Hos en del pasienter vil serum-kreatininnivået stige ved start av angiotensinkonvertase (ACE)-hemmerbehandling, men hos de aller fleste vil situasjonen stabilisere seg i løpet av noen uker. Pasienthistorien illustrerer utviklingen av en livstruende akutt nyresvikt hos en pasient som tidligere hadde hatt stabil nyrefunksjon under pågående hjertesviktbehandling. Eldre pasienter med allerede nedsatt nyrefunksjon, lavt blodtrykk og hyponatremi har høyest risiko for å utvikle nyresvikt.

Fortolkning. Det er viktig å informere hjertesviktpasienter som får slik behandling, og betydningen av kontroll ved interkurrent sykdom poengteres.

Engelsk resymé finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Interessekonflikter, se til slutt i artikkelen.

> Se også side 16

Ingrid Os

ingrid.os@ioks.uio.no
 Institutt for farmakoterapi
 Universitetet i Oslo
 Postboks 1065
 0316 Oslo

Christina S. Fredheim Branimir Draganov Aud Høiegggen

Nyremedisinsk avdeling

Kjersti Svendsen Andersson

Generell indremedisinsk avdeling

Ullevål universitetssykehus
 0407 Oslo

Angiotensinkonvertase (ACE)-hemmere og angiotensin II-antagonister brukes i behandling av en rekke tilstander, og er blant førstevalgsmiddelementene ved hypertensjon. Fallet i nyrefunksjon ved diabetesnefropati reduseres ved bruk av ACE-hemmere eller angiotensin II-antagonister. Intervensjon i renin-angiotensin-systemet er viktig i behandlingen av nyresykdommer og tilstander med proteinuri.

ACE-hemmere har bedret leveutsiktene for hjertesviktpasienter (1–3), og er derfor etablert standardbehandling. Angiotensin II-antagonister synes å ha samme effekt som ACE-hemmere ved hjertesvikt (4–8).

Til tross for at behandling med ACE-hemmere eller angiotensin II-antagonister er beskyttende for nyrene, kan de også ha uheldige effekter og føre til akutt nyresvikt i situasjoner hvor nyrene er avhengig av angiotensin II for å opprettholde filtrasjonsstrykket.

Angiotensin II- og aldosteroneffekt på nyrene

Angiotensin II er en potent vasokonstriktor og øker det systemiske blodtrykket. Angiotensin II fører til særlig uttalt vasokonstriksjon i den fraførende arteriole i nyrene og dermed økt perfusjonsstrykk i glomeruli. Filtrasjonsstrykket opprettholdes ved påvirkning av angiotensin II i situasjoner hvor nyregjennomblødningen av en eller grunn er nedsatt, for eksempel ved hjertesvikt, lavt blodtrykk eller hypovolemi. Dersom angiotensin II-effekten blokkeres, vil filtrasjonsstrykket falle og nyrefunksjonen bli redusert. Angiotensin II påvirker også salt- og vannreabsorpsjonen i nyrene, dels direkte ved økt natriumreabsorpsjon i proksimale tubuli, dels indirekte ved stimulering av aldosteronfrigjøring. Aldosteron virker i distale del av

nefronet og forårsaker økt kaliumutskilling i urinen og økt natriumreabsorpsjon.

Pasienten. En 79 år gammel kvinne ble innlagt med akutt nyresvikt. Hun var blitt behandlet ved en annen avdeling for et posttraumatisk leggsår i 14 dager før innleggelse i medisinsk avdeling.

I mange år hadde hun hatt en velregulert diabetes mellitus type 2, og var blitt behandlet med metformin. På bakgrunn av hypertensjon i minst 20 år hadde hun utviklet tegn på hjertesvikt de siste fem år, men hun hadde hatt normal kreatinverdi, senest to uker før innleggelse i medisinsk avdeling. På innleggelsestidspunktet brukte hun spironolakton 50 mg × 1, furosemid 40 mg × 1, kaliumklorid 750 mg × 1, karvedilol 6,25 mg × 1, atorvastatin 20 mg × 1, samt to tabletter av kombinasjonen lisinopril 20 mg og hydroklorotiazid 12,5 mg en gang daglig. Pga. polymyalgia rheumatica brukte hun en liten dose prednisolon. For urinsyregitt fikk hun allopurinol. Warfarinbehandling for permanent atrieflimmer var nylig seponert på grunn av rektalblødning, og ved innkomsten stod hun på 75 mg acetylsalisylsyre.

Ti år tidligere hadde hun fått utført venstresidig nyrebekkenplastikk på grunn av tømmingshinder. Få dager før innleggelse i vår avdeling hadde hun fått påvist en urinveisinfeksjon, som ble behandlet med trimetoprim 100 mg × 3, senere ciprofloksacin 250 mg × 2.

Ved overflyttingen følte pasienten seg allment dårlig. Hun hadde ikke kliniske tegn til hjertesvikt, men var blek med kjølig hud og virket dehydrert. Det var ikke palpabel puls i underkremittene. Det ble ikke auskultert over femoralkar. Blodtrykket var 105/60 mm Hg. EKG viste breddeforøket QRS-kompleks med spisse høye T-takker. Prøver ved innkomst viste serum-Na⁺ 127 mmol/l, serum-K⁺ 8,3 mmol/l (1 time før 8,8 mmol/l), serum-kreatinin 342 µmol/l og urinstoff 32,8 mmol/l. Ionisert serumkalsium var innenfor normalområdet, mens serumfosfat var noe forhøyet. Hun hadde en lett metabolsk acidose med pH på 7,26 og baseoverskudd på –6 mmol/l. Ultralyd nyre viste ikke noe patologisk. Urinblæren var tom. Pasienten var anurisk ved innkomst, men diuresen kom raskt i gang etter intravenøs væsketilførsel med isoton natriumkloridløsning. Det ble umiddelbart startet med infusjoner med terbutalin og isoton glukose med hurtigvirkende insulin for å få kaliumverdien ned. I løpet av kort tid ble EKG normalisert, og serum-K⁺ falt raskt til 7,3 mmol/l – og ble normalisert i løpet av de neste 12 timer. Dialysebehandling ble ikke nødvendig fordi EKG ble normalisert og kaliumver-

dien raskt sank med medikamentell behandling. Kreatininverdien var normalisert og under 100 µmol/l i løpet av tre døgn. ACE-hemmer, diuretika, kaliumtilskudd, aldosteronantagonist og metformin ble seponert ved innkomst. Ved utskrivning var pasientens hjertesviktre regime redusert til sløfediuretika alene. Metformin ble ikke gjeninnsatt.

Diskusjon

Dette er ikke en enestående sykehistorie. Etter at ACE-hemmere ble standardbehandling for hjertesvikt, har vi sett et økende antall pasienter med livstruende nyresvikt og elektrolyttforstyrrelser, som regel utløst av interkurrent sykdom. Nyresvikten vil ofte gå tilbake ved intravenøs væsketilførsel og seponering av medikamenter, men hos enkelte kan kortvarig dialysebehandling være nødvendig. Det samme er beskrevet ved bruk av angiotensin II-antagonister. I prinsippet er virkemekanismen i nyrene lik for disse to medikamentgruppene. Fordelen med angiotensin II-antagonister er at de i motsetning til ACE-hemmere ikke er avhengig av renal eliminering. Risikoen for akkumulering er derfor mindre.

Vi vil i det følgende kortfattet gjennomgå hva som kan ha bidratt til utviklingen av den alvorlige nyresvikten og hyperkalemien hos denne pasienten.

Hjertesvikt og nyrefunksjon

Hjertesviktpasienter har ikke sjelden nedsatt nyrefunksjon. Det skyldes nedsatt nyregjennomblødning på grunn av lavt minuttvolum, men aterosklerotiske forandringer blant annet i nyrekarsengen kan også bidra til redusert gjennomblødning. Vår pasient hadde i mange år hatt hypertensjon og diabetes type 2, og det er nærliggende å tro at hun hadde aterosklerotiske forandringer også i nyrene.

Tabell 1 Cockcroft og Gaults formel (8)

Kreatininclearance =

$$\frac{(140 - \text{alder (år)}) \times \text{vekt (kg)} \times 1,23}{\text{Serum-kreatinin}}$$
 Korreksjonsfaktor 0,85 for kvinner
 Referanseverdi: 70–130 ml/min

Tabell 2 Risikofaktorer for nyresvikt hos hjertesviktpasienter ved blokkade av renin-angiotensin-systemet

Alder
 Generell arteriosklerose (obs nyrearterie-stenose)
 Nedsatt nyrefunksjon
 Høye doser diuretika
 Hyponatremi, serum-Na under 135 mmol/l
 Hypovolemi/dehydrering
 Hypotensjon, SBT < 110 mm Hg

Bruk av serum-kreatinin som mål for nyrefunksjonen

Serum-kreatininnivået er hos eldre pasienter et dårlig mål for nyrefunksjon, og serum-kreatinin innenfor referanseområdet er ikke ensbetydende med normal nyrefunksjon. Vekt, muskelmasse, kjønn og alder påvirker verdien. Det finnes forskjellige omregningsformler som kan benyttes for å få et bedre uttrykk for nyrefunksjonen. Cockcroft og Gaults formel er en av de mest anvendte (tab 1) (8). Vi har dessverre ikke opplysninger om vekten hos vår pasient, men anslår den til 60 kg. Med serum-kreatinin på 95 µmol/l kan hennes kreatininclearance før innleggelsen anslås til 40 ml/min.

Bruk av ACE-hemmere ved hjertesvikt – effekt på nyrene

Prognosen ved hjertesvikt er bedret etter at ACE-hemmere ble standardbehandling (1–3), selv om nyrefunksjonen påvirkes hos enkelte. I CONSENSUS-studien økte kreatininverdien i gjennomsnitt 10–20 µmol/l, og 11 % av pasientene fikk en dobling av kreatininverdien (1, 9). Når nyregjennomblødningen er redusert, slik som ved ubehandlet hjertesvikt, vil renin-angiotensin-systemet være aktivert. Nyrefunksjonen (det vil si filtrasjonen) opprettholdes ved en økning i glomerulstrykket forårsaket av en angiotensin II-mediert konstriksjon av den fraførende arteriole (10, 11). Blokkering av denne kompensasjonsmekanismen medfører fall i det intraglomerulære filtrasjonsstrykket og dermed stigning i serum-kreatininnivået. Det er ikke uvanlig med økning på 10–15 % ved oppstart av ACE-hemmere eller angiotensin II-antagonister. Hos noen få vil serum-kreatininnivået falle på grunn av økt gjennomblødning til nyrene når hjertesvikten korrigeres. Spørsmålet er hvor stor stigning man kan akseptere før man bør vurdere endring i behandlingsopplegg. Kreatininstigningen kommer som regel i løpet av den første uken etter igangsatt behandling. En endring på 25–30 % kan aksepteres, litt avhengig av utgangsnivået, og under forutsetning av tett oppfølging. Ved en mer uttalt økning bør dosereduksjon eller seponering av ACE-hemmer eller angiotensin II-antagonister vurderes, og diuretikabruk bør gjennomgås.

Aktivert renin-angiotensin-system, hyponatremi, diuretikabruk

Hos pasienter med hjertesvikt er det en nevrohumoral aktivering (3, 9, 10), og renin-angiotensin-systemet er stimulert. Systemet stimuleres også ved hypovolemi, hypotensjon, hyponatremi og ved bruk av diuretika (10).

Vår pasient hadde hyponatremi, og brukte både tiazider (25 mg hydroklortiazid) og sløfediuretika (40 mg furosemid). Vi har sett flere eksempler på at kombinasjonpreparater, i dette tilfellet lisinopril og hydroklortiazid, brukes sammen med sløfediuretika. Dette gir en meget potent diuretisk ef-

Hovedbudskap

- Start med lave doser ACE-hemmer eller angiotensin II-antagonister ved hjertesvikt, og titrer dosen opp over tid
- Monitorer serum-kreatinin i løpet av 1. uke etter oppstart, kontroller deretter er avhengig av kliniske faktorer og risikofaktorer og resultat av tidligere kreatininkontroller
- Kontroller serum-kreatinin ved endring i dose
- Vurder å redusere diuretikadose ved oppstart (særlig viktig ved samtidig hyponatremi)
- Unngå kombinasjon med prostaglandinhekkere
- Unngå bruk av kaliumtilskudd
- Vær klar over faren for hyperkalemi ved samtidig bruk av aldosteronantagonist, og vurder derfor slik bruk nøye
- Informer pasienten om reduksjon i dose ved sykdom som medfører væsketap eller mangelfullt væskeinntak
- Mål alltid serum-kreatinin ved interkurrent sykdom

fekt (12) som kan være uønsket og uheldig, slik som hos vår pasient. Den potente effekten skyldes at sløfediuretika, som virker i den oppadstigende del av Henles sløyfe, øker tilbudet av salt og vann i distale tubuli, hvor tiazidene virker. Som en del av den nevrohumorale aktiveringen økes vasopressinkonsentrasjonen (antidiuretisk hormon) hos hjertesviktpasienter, og dette vil bidra til utviklingen av hyponatremi. Pasienter med hyponatremi har erfaringsmessig lavt blodtrykk og nedsatt nyregjennomblødning. Hyponatremi er den viktigste risikofaktor for utvikling av nyresvikt hos hjertesviktpasienter (3, 9, 10).

Dehydrering

Pasienten vår var kvalm og kastet opp. Dette bidrog også til dehydrering og blodtrykksfall, noe som påvirker nyregjennomblødningen og aktiverer renin-angiotensin-systemet ytterligere. Salt- og vanntap kan skyldes diaré, oppkast, økt svette eller økning av diuretikadose. Ved samtidig bruk av ACE-hemmere eller angiotensin II-antagonister vil salt- og vanntap lett resultere i nyresvikt, siden normal filtrasjon er avhengig av angiotensin II. Den praktiske kliniske konsekvensen av dette er å informere hjertesviktpasienten om at stort væsketap kan gi lavt blodtrykk og påvirket nyrefunksjon. Pasienten må kontakte legen sin for kreatininmåling og for justering av medikasjon i slike tilfeller.

Bruk av aldosteronantagonist

Lave doser med spironolakton (25 mg) bedrer overlevelsen hos pasienter med hjertesvikt (13). Vår pasient fikk en noe høyere dose. Hun hadde sannsynligvis et meget aktivert renin-angiotensin-system og høy aldosteronstimulering på forhånd, siden hun i tillegg fikk kaliumtilskudd, sannsynligvis for å motvirke hypokalemi. Ved oppstart av ACE-hemmer eller angiotensin II-antagonist bør både spironolakton og kaliumtilskudd utsettes (14). Samtidig behandling med aldosteronantagonist og blokkere av renin-angiotensin-systemet bør startes i sykehus eller etter konferering med spesialist i sykehus, siden behandlingen kan gi livstruende hyperkalemi ved utvikling av nyresvikt, slik som hos vår pasient. Disse pasientene krever en særlig nøye oppfølging.

Prostaglandinhemmere og andre medikamenter

Mange eldre bruker prostaglandinhemmere (ikke-steroid antiinflammatoriske midler og COX-2-hemmere). Dette bør om mulig unngås hos hjertesviktspasienter fordi slik behandling forårsaker vann- og saltretensjon. I tillegg vil kombinasjonen av prostaglandinhemmere og hemmere av renin-angiotensin-systemet være særlig uheldig fordi nyresirkulasjonen kompromitteres (10, 15, 16). Prostaglandinhemmere bidrar til vasokonstriksjon i den tilførende arteriole og gjør filtrasjonstrykket i glomeruli mer angiotensin II-avhengig. Samtidig kombinasjon med blokade av renin-angiotensin-systemet øker derfor risikoen for nyresvikt.

Vi tror urinveisinfeksjon og bruk av antibiotika var av underordnet betydning for utviklingen av nyresvikt hos denne pasienten. Bruk av metformin hos pasienter med nyresvikt kan gi alvorlig laktacidose, noe som nylig er omtalt i Tidsskriftet (17). Vår pasient brukte metformin, men den moderate metabolske acidosen skyldtes nyresvikt.

Konklusjon

Ved hjertesvikt er nyregjennomblodningen redusert, men funksjonen opprettholdes ved en økning i filtrasjonstrykket. Dette skyldes i stor grad angiotensin II. Nyrefunksjonen er derfor sårbar når renin-angiotensin-systemet blokkeres ved bruk av ACE-hemmere eller angiotensin II-antagonister. I de fleste tilfeller vil den fysiologiske påvirkningen av nyrefunksjon være beskjeden og uten kliniske konsekvenser, men hos enkelte kan nyrefunksjonen reduseres i slik grad at endring i behandlingsopplegget er nødvendig. Akutt nyresvikt kan også opptre hos pasienter med tidligere normal nyrefunksjon. Av tabell 2 går det frem hvilke pasienter som er særlig utsatt for nyrefunksjonspåvirkning. Pasienter med hjertesvikt må likevel ikke fratas muligheten for behandling med denne type medikamenter, som har bedret leveutsiktene og symptomene til denne pasientgruppen.

Generelt bør enkle forsiktighetsregler følges hos hjertesviktspasienter. Start med lave doser. Følg serum-kreatinin og elektrolytter ved oppstart av ACE-hemmere og angiotensin II-antagonister, og kontrollér serum-kreatininnivå ved doseendringer. Pasientene bør få informasjon om hvordan de skal forholde seg ved interkurrent sykdom.

Interessekonflikter

Alle forfatterne, med unntak av Christina S. Fredheim, har i løpet av de siste fem år mottatt honorar, stipend eller reisetilskudd til kongresser fra ett eller flere av følgende firmaer: AL, Alparma, AstraZeneca, Aventis Pharma, Bayer, Bristol-Meyers Squibb, Eli Lilly, Glaxo Wellcome, Janssen-Cilag, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Organon, Pharmacia & Upjohn, Pfizer, Roche, Sanofi Winthrop, Schwartz Pharma, SmithKline Beecham, Wyeth-Ayerst og Solvay Pharma.

Litteratur

1. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429–35.
2. Garg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibition Trials. Overview of randomised trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273: 1450–6.
3. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients: ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1575–81.
4. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747–52.
5. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582–7.
6. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: Randomised Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study: the RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999; 100: 1056–64.
7. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomised trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 304: 1667–75.
8. Gault MH, Longerich LL, Harrett JD, Wesolowski C. Predicting glomerular function from adjusting serum creatinine. *Nephron* 1992; 62: 249–50.
9. Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) trial. *Am J Cardiol* 1992; 70: 479–87.
10. Dzau VJ. Renin-angiotensin system and renal circulation in clinical congestive heart failure. *Kidney Int* 1987; 31 (suppl 20): S203–9.
11. Packer M, Lee WH, Medina N, Yushak M, Kessler PD. Functional renal insufficiency during long-term therapy with captopril and enalapril in severe chronic heart failure. *Ann Intern Med* 1987; 106: 346–54.
12. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 387–95.
13. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al. The Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolac-

tone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17.

14. Ljungman S. Njure och hjärtsvikt. I: Aurell M, red. *Njurmedicin*. Stockholm: Liber, 1997: 279–87.
15. Whelton A. Nephrotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999; 106: 13S–24S.
16. Krämer BK. Cyclo-oxygenase-2 and renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 180–3.
17. Kløw NE, Draganov B, Os I. Metformin og røntgenkontrastmidler – økt risiko for laktacidose? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 1829.