

# NEFROTOXICITA INDOMETACINU U NOVOROZENCŮ

Zdeněk Doležel, Dan Wechsler, Lia Elstnerová

II. dětská klinika LF MU a FN Brno

V klinické studii byl u nedonošených novorozenců hodnocen vztah mezi podávaným indometacinem a rozvojem akutního selhání ledvin. Důvodem k intravenóznímu podávání indometacinu byla snaha o uzavření průchodného ductus arteriosus. U hodnoceného souboru byla incidence akutního poškození ledvin 24 %, ale tento stav byl přechodný. Přesto je třeba velké opatrnosti v podávání indometacinu nedonošeným novorozencům, neboť za přispění některých dalších faktorů může být renální alterace závažnější.

**Klíčová slova:** indometacin, akutní selhání ledvin, novorozenec.

## INDOMETHACIN AND RENAL IMPAIRMENT IN NEONATES

The aim of this study was to determine the incidence of renal impairment in infants treated with indomethacin in a single center, to determine whether there is evidence of renal impairment on day 30, and to identify risk factors for renal impairment. Of infants who were less than 30 weeks completed gestation, 24 % had acute but reversible acute renal failure following indomethacin administration.

**Key words:** indomethacin, acute renal failure, newborn.

U novorozenců, zejména pak předčasně narozených, může docházet k různým komplikacím v období prvních dnů/týdnů jejich života. Jednu z těchto komplikací představuje průchodný/opožděně se uzavírající/znovu otevřený ductus arteriosus (DA). Literární zdroje uvádějí, že průchodný DA je u 30–40 % novorozenců s porodní hmotností (PH) <2000 g, u novorozenců s extrémně nízkou PH (<1200 g) je incidence otevřeného DA až 80 %. U novorozenců narozených v termínu a bez perinatálních komplikací dochází k funkčnímu uzavření DA v průběhu prvního týdne života; anatomicky je uzavření ukončeno ve čtvrtém měsíci života a DA se mění na ligamentum arteriosum. Uzavření DA je modelován vzájemnou souhrou mezi prostaglandiny, tumor nekrosis faktorem  $\alpha$ , oxygenací a oxidem dusnatým. Přetrvávající průchodnost/znovu otevření DA představuje závažnou komplikaci funkce kardiopulmonární jednotky a může novorozence bezprostředně ohrožovat na životě. V těchto případech je pak nutný uzavření DA buď farmakologicky nebo operativně. Jedním z léků, které bývají k uzavření DA používány je indometacin (I). Řada literárních sdělení však dokládá, že v průběhu podávání I dochází u novorozenců k akutnímu selhání ledvin (ASL). Navíc je doposud diskutována role I v rozvoji další obávané komplikace u předčasně narozených novorozenců, kterou je nekrotická enterokolitida. Většina sdělení však referuje o těchto komplikacích na poměrně malých souborech pacientů a zcela jednoznačná doporučení pro či proti podávání I u průchodného DA tak prozatím chybí. Uzavřena také není diskuze o tom, zda u předčasně narozených

novorozenců vzhledem k vysoké pravděpodobnosti otevřeného DA, je vhodné podávat I profylakticky, tj. v případech klinicky zcela asymptomatických (3).

## Plán a cíle studie

V retrospektivní studii (období 1996–2002) provedli na jednotce neonatální intenzivní péče v australské Canbeře analýzu incidence ASL u novorozenců, kterým byl podáván I ve snaze uzavřít průchodný DA (1).

## Charakteristika hodnoceného souboru

Do studie byli zařazeni novorozenci narození před 30. týdnem těhotenství, u nichž byl ultrasonograficky prokázán průchodný DA a kterým byl I podáván profylakticky či na základě klinické symptomatologie. U každého pacienta této skupiny bylo před podáváním I stanoveno CRIB skóre (Clinical Risk Index for Babies – jde o skórovací systém hodnotící závažnost základního onemocnění a přidružených komplikací). Soubor tvořilo 54 novorozenců (26 dívek, 28 chlapců, prům. PH 1026  $\pm$  295 g, prům. délka umělé plicní ventilace 18,9  $\pm$  33,6 dnů, prům. CRIB 4,7  $\pm$  4,1). Aplikace I byla podle schématu 0,1 mg/kg/24 hod, i. v., celkem 6 dnů.

Jako kontrolní byl zvolen soubor 54 novorozenců (25 dívek, 29 chlapců, prům. PH 1080  $\pm$  345 g, prům. délka umělé plicní ventilace 13,7  $\pm$  15 dnů, prům. CRIB 4,4  $\pm$  4,2). Žádný z těchto novorozenců neměl klinické známky průchodného DA.

V obou skupinách dětí byly sledovány tyto parametry: sérový kreatinin ( $S_{kr}$ ) – den před podáním I, v den podání I, dále pak 2. den, 7. a 30. den po podání I; glomerulární filtrace (GF) – hodnota byla kalkulována podle Schwartzova vzorce [ $GF = 43 \times \text{délka (cm)} : S_{kr} (\mu\text{mol/l})$ ]; hodnoty byly přepočteny na tělní povrch 1,73 m<sup>2</sup>. ASL bylo definováno jako zvýšení  $S_{kr}$  o  $\geq 25\%$  hodnoty před podáváním I. V obou skupinách bylo dále zaznamenáváno, zda novorozenec dostával některé ionotropní léky a zda měl zaveden umbilikální arteriální katétr (UAC). Získané údaje byly statisticky vyhodnoceny (párový t-test, Studentův t-test, Pearsonův  $\chi^2$ -kvadrátový test, test ANOVA). Za signifikantní byly považovány hodnoty s  $P < 0,05$ .

## Výsledky

V souboru, kde byl podáván I, 4 novorozenci zemřeli (2 $\times$  intrakraniální krvácení, 1 $\times$  selhání jater, 1 $\times$  sepse). Také v kontrolním souboru 4 pacienti zemřeli (3 $\times$  sepse, 1 $\times$  intra-

Tabulka 1. Hodnocené parametry ve vztahu k funkci ledvin

|                     | SKr (mol/l)     |                 | GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) |                 | P       |         |
|---------------------|-----------------|-----------------|----------------------------------|-----------------|---------|---------|
|                     | I               | Kontroly        | I                                | Kontroly        | SKr     | GFR     |
| Před podáním I      | 80,9 $\pm$ 27,8 | 77,7 $\pm$ 20,2 | 20,8 $\pm$ 6,7                   | 21,5 $\pm$ 5,2  | 0,49    | 0,56    |
| V den podání I      | 86,4 $\pm$ 30,1 | 77,3 $\pm$ 19,3 | 20,0 $\pm$ 6,9                   | 21,5 $\pm$ 6,2  | 0,08    | 0,23    |
| 2. den po podání I  | 96,4 $\pm$ 32,8 | 71,8 $\pm$ 18,5 | 17,9 $\pm$ 6,5                   | 23,0 $\pm$ 6,3  | <0,0001 | <0,0001 |
| 7. den po podání I  | 76,2 $\pm$ 34,9 | 59,4 $\pm$ 16,5 | 23,6 $\pm$ 9,8                   | 27,6 $\pm$ 8,0  | 0,002   | 0,01    |
| 30. den po podání I | 32,4 $\pm$ 7,7  | 30,4 $\pm$ 8,2  | 62,1 $\pm$ 16,1                  | 67,6 $\pm$ 18,8 | 0,32    | 0,23    |

kraniální krvácení). Tabulka 1 uvádí výsledky ve vztahu k funkci ledvin. Mezi oběma soubory novorozenců nebyl zjištěn žádný statistický rozdíl ve vztahu k  $S_{kr}$  a GFR před podáváním I. Incidence ASL 2. den po podání I byla 24,1%. K signifikantnímu vzestupu  $S_{kr}$  došlo 2. a 7. den po podání I, současně v těchto periodách došlo ke snížení GFR. Mezi oběma skupinami novorozenců nebyl prokázán žádný rozdíl ve vztahu k  $S_{kr}$  a GFR ve 30. dnu. Žádný rozdíl nebyl nalezen v hodnotách  $S_{kr}$  a GFR při srovnání novorozenců, kteří dostávali I profylakticky a těmi, kteří měli klinickou symptomatologii otevřeného DA.

V rámci komplexního monitorování novorozenců autoři statisticky vyhodnotili ještě některé další parametry a na základě provedených analýz uvedli, že:

- u novorozenců, kde byl podáván I, byla častěji nutná podpora inotropními léky
- vyšší riziko rozvoje ASL lze očekávat u novorozenců, kterým je podáván I a současně mají zaveden UAC.

### Diskuze

Předložená studie prokázala asociaci mezi i. v. podáváním I a rozvojem ASL u novorozenců narozených před 30. týdnem gestace. K významným rizikovým faktorům, které mohou tuto asociaci umocňovat, patří u novorozence gestační věk, velikost CRIB skóre, přítomnost UAC a den, kdy bylo zahájeno podávání I. Závěry studie však také prokázaly, že pokud se ASL manifestovalo, mělo reverzibilní charakter, neboť ve 30. dnu po podání I známky poškozené funkce ledvin již nebyly vyjádřeny. Tyto závěry jsou ve shodě

s podobnými, které byly literárně uvedeny, ale na menších souborech novorozenců (4, 5). Určitou omezenost prezentované studie spatřují její autoři v tom, že parametry vztahující se k funkci ledvin stanovovali jen v průběhu prvních 30. dnů života novorozenců a příp. dynamiku změn těchto parametrů již dále nehodnotili. Lze totiž předpokládat, že určité abnormality (např. diskrétní strukturální postižení ledvin, změny některých sérových hodnot) lze u těchto dětí prokázat i po 30. dnu. Souvisí to zejména s tím, že v rámci novorozenecké intenzivní péče je často pacientům podáván furosemid (F). Jeho vliv na rozvoj nefrokalcinózy byl opakovaně prokázán (6). Tento nálezný je většinou reverzibilní a po ukončení aplikace F ustupuje; je však možné, že v ledvinovém parenchymu zůstávají některé změny trvale a klinicky se manifestují s věkem dítěte a s přidružením některých, prozatím ne zcela jasných faktorů. Hypoteticky je hledán i vztah mezi I a sníženou perfúzí v mozku. Tato skutečnost byla sice objektivizována, ale přesvědčivé údaje

týkající se dlouhodobého neurologického sledování těchto dětí zcela chybí (2).

### Závěr

Vzhledem k poměrně vysoké incidenci ASL při podávání I je třeba zejména u nedonošených novorozenců této skutečnosti věnovat potřebnou pozornost. S ohledem na publikovaná data je proto v některých zemích při farmakologickém uzávěru DA preferován ibuprofen (IBF). Při jeho aplikaci prozatím nebyl prokazován nepříznivý účinek na funkci ledvin v neonatálním období.

Pozn.: na našem pracovišti jsme nikdy neměli k dispozici preparát I k intravenóznímu použití. V minulosti jsme tak omezeně u některých novorozenců s průchodným a hemodynamicky významným DA podávali intramuskulární formu I. Jeho efekt však nebyl odpovídající, navíc u několika novorozenců jsme prokázali reverzibilní známky ASL. V posledních letech proto jednoznačně preferujeme IBF pro i. v. použití (prep. Ibuprofen von CT inj., 5 ampulí á 3 ml/400 mg, cena cca 420 Kč).

### Literatura

- Akima S, Kent A, Reynolds GJ, Gallagher M, Falk MC. Indomethacin and renal impairment in neonates. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 490–493.
- Edwards AD, Wyatt JS, Richardson C, Potter A, Cope M, Delpy DT, Reynolds EDR. Effects of indomethacin on cerebral hemodynamics in very preterm infants. *Lancet* 1990; 335: 1491–1495.
- Narayan M, Cooper B, Weiss H, Clyman RI. Prophylactic indomethacin: factors determining permanent ductus closure. *J Pediatr* 2000; 136: 330–337.
- Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, Solimano A, Vincer M, Wright LL. Long-term effects on indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001; 344: 1966–1972.
- Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K, Langhendries JP. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus 2000; *N Engl J Med* 343: 674–681.
- Saarela T, Lanning P, Koivisto M, Paavilainen T. Nephrocalcinosis in full-term infants receiving furosemide treatment for congestive heart failure: a study of the incidence and 2-year follow up 1999; *Eur J Pediatr* 158: 668–672.