

Brátt síðuheilkenni: algeng birtingarmynd bráðar nýrnabilunar hjá ungum mönnum á Íslandi

Ágrip

**Helga Margrét
Skúladóttir¹**
deildarlæknir

**Margrét Birna
Andrésdóttir²**
nýrnasérfræðingur

Sverrir Harðarson³
meinafræðingur

Margrét Árnadóttir²
nýrnasérfræðingur

Lykilorð: alkóhól, bólgueyðandi
verkjalyf, bráð nýrnabilun,
síðuverkir.

Grein þessi er byggð á niðurstöðum rannsóknar sem birst hefur á forni bréfs til ritstjóra í tímariti samtaka evrópskra nýrnalækna (Nephrology Dialysis Transplantation). Fyrst birtist bréfið á vefnum (NDT Plus e-pub: June 24, 2010) og síðan í tímaritinu sjálfu (NDT Plus 2010; 3: 510-511).

¹Lyflækningadeild,
Karolinska
háskólasjúkrahúsinu,
Stokkhólm, (áður
lyflækningasviði
Landspítala), ²nýrnadeild
lyflækningasviði,
³meinafræðideild
rannsóknasviði Landspítala.

Fyrirsurnir og bréfaskipti
Margrét Árnadóttir
nýrnadeild 13-F
Landspítala Hringbraut
101 Reykjavík
margarn@landspitali.is

Tilgangur: Brátt síðuheilkenni var algeng aukaverkun bólgueyðandi verkjalyfsins súprófen sem var afskráð 1987. Síðan hefur fáum tilfellum verið lýst hjá ungu fólki í tengslum við neyslu bólgueyðandi verkjalyfja, áfengis eða hvors tveggja. Tilgangur rannsóknarinnar var að kanna nýgengi bráðs síðuheilkennis hér á landi og lýsa tilfellaröð. **Efniviður:** Sjúkraskrár þeirra sem uppfylltu eftirtalin skilyrði voru lesnar: aldur 18-41 árs, bráð nýrnabilun og koma á Landspítala 1998-2007. Brátt síðuheilkenni var skilgreint sem svæsinn verkur í síðu eða kviði ásamt bráðri nýrnabilun, án annarrar skýringar en hugsanlegrar neyslu bólgueyðandi verkjalyfja, áfengis eða hvors tveggja. Upplýsinga var leitað um sölutölur bólgueyðandi verkjalyfja.

Niðurstöður: Hundrað og sex sjúklingar fengu greininguna bráð nýrnabilun, þar af 21 með brátt síðuheilkenni (20%). Árlegt nýgengi bráðs síðuheilkennis þrefaldaðist á tímabilinu. Átján sjúklingar voru karlkyns og miðgildi aldurs var 26 (19-35) ár. Einkenni gengu yfir á nokkrum dögum eða vikum. Það var saga um nýlega neyslu bólgueyðandi verkjalyfja hjá 15, áfengis hjá 15, annars hvors hjá 20 og hvors tveggja hjá níu sjúklingum. Sala á bólgueyðandi verkjalyfjum var mikil og vaxandi, einkum á íbúprófeni í lausasölu.

Ályktanir: Nýgengi bráðs síðuheilkennis var hátt. Greinin lýsir stærstu tilfellaröð sem birst hefur síðan súprófen var tekið af markaði. Margföld aukning varð á nýgengi bráðs síðuheilkennis og lausasölu íbúprófenis á tímabilinu. Það er ástæða til að vara ungt fólk við neyslu bólgueyðandi verkjalyfja samtímis eða í kjölfar áfengisneyslu.

Inngangur

Síðustu áratugi hafa bólgueyðandi lyf án barksteraverkunar mikið verið notuð. Þessi lyf, sem hér verða kölluð bólgueyðandi verkjalyf, hafa vel þekktar aukaverkanir á nýru.¹ Þau hindra æðavíkkandi áhrif prostaglandína en það leiðir til samdráttar nýrnaæða og skerðingar á gauksúlúnarhraða hjá einstaklingum sem eru veikir fyrir.¹ Þannig geta bólgueyðandi verkjalyf stuðlað að nýrnabilun ef nýrnablóðflæði er skert af einhverri ástæðu, til dæmis þurrki eða hjartabilun. Þessi lyf geta líka valdið ofnæmisviðbrögðum í

nýrum með bráðri millivefsnýrnabólgu en það er sjaldgæfara.

Bólgueyðandi verkjalyfið súprófen var sett á markað í Bandaríkjunum í janúar 1986.² Fljótlega fór að bera á svokölluðu bráðu síðuheilkenni (*acute flank pain syndrome*) meðal fólks sem hafði tekið súprófen.³ Brátt síðuheilkenni lýsti sér öðruvísi en hin vel þekkta bráða nýrnabilun sem tengist bólgueyðandi verkjalyfjum. Sjúklingarnir voru oftast ungt og hraust fólk og leituðu læknis vegna svæsins verkjar í síðu eða kviði og reyndust hafa hækkaða kreatínínþéttni í sermi. Einkennin komu oftast fram innan sólarhrings eftir að súprófen hafði verið neytt og gengu yfir á nokkrum dögum eða vikum. Sjúklinga- og viðmiðsrannsókn (*case control study*) sýndi að helstu áhættuþættir voru karlkyn, astmi, regluleg líkamspjálfun og áfengisneysla.⁴ Vegna þessa var súprófen afskráð í maí 1987, bæði í Bandaríkjunum þar sem 366 tilfelli höfðu verið tilkynnt lyfjaeftirliti, og í Evrópu þar sem fáein tilfelli höfðu verið tilkynnt.² Álitid var að þessi munur á fjölda tilfella skýrðist af auðveldara tilkynningakerfi vestanhafs.²

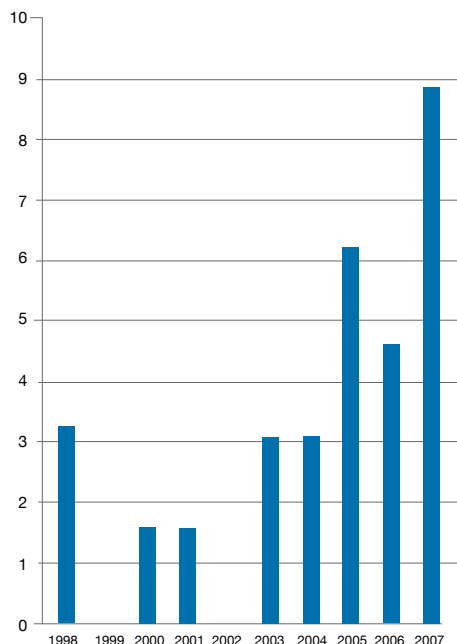
Höfundar fundu lýsingar á 18 tilfellum af bráðu síðuheilkenni eftir að súprófen var tekið af markaði.⁵⁻¹¹ Þau tengdust neyslu á bólgueyðandi verkjalyfi öðru en súprófeni, áfengisneyslu eða hvoru tveggja. Ekki er að finna lýsingar á stórum hópi tilfella og ekkert hefur birst um efnið nýlega. Hérlandis fóru nýrnalæknar að taka eftir bráðu síðuheilkenni á tíunda áratugnum. Hér er lýst afturskyggndri rannsókn á bráðu síðuheilkenni á Landspítala á tíu ára tímabili. Gerð er grein fyrir lágmarksnýgengi og tilfellaröðinni lýst.

Efniviður og aðferðir

Rannsóknin var gerð á Landspítala. Lækningaforstjóri spítalans og Vísindasíðanefnd gáfu leyfi og Persónuvernd var tilkynnt um rannsóknina. Leitað var að sjúkraskrárum þeirra sjúklinga sem uppfylltu eftirtalin skilyrði:

- sjúkdómsgreining bráð nýrnabilun (N17) samkvæmt ICD-10
- aldur við greiningu 18-41 árs
- koma á bráðamóttöku á tímabilinu 1. janúar 1998 – 31. desember 2007

Mynd 1. Nýgengi bráðs síðuheilkennis á árunum 1998-2007 miðað við íbúafjölda höfuðborgarsvæðisins (fjöldi tilfella/100.000 íbúa/ár).



Sjúkraskrárnar voru lesnar með það í huga að finna sjúklinga sem höfðu brátt síðuheilkenni. Það var skilgreint sem svæsinn verkur í síðu eða kviði og nýrnabilun, án augljósra skýringa annarra en

Tafla I. Lýðfræðilegir þættir og lyfjasaga sjúklinga sem komu á Landspítala með brátt síðuheilkenni. F = konur, M = karlar. Eyður tákna skort á upplýsingum.

no.	ár	aldur (ár)	kyn	alkóhól	tegund bólgueyðandi verkjalyfs	ábending fyrir bólgueyðandi verkjalyfi
1	1998	35	M		óþekkt	
2	1998	35	M	já	díklófenak	timburmenn
3	2000	33	M		óþekkt	bakverkir
4	2001	22	M	já		
5	2003	27	M		íbúprófen	
6	2003	30	M		íbúprófen	kvef
7	2004	35	M	já	óþekkt	timburmenn
8	2004	28	F	já	íbúprófen	timburmenn
9	2005	29	M	já		
10	2005	25	M	já		
11	2005	30	M	já	íbúprófen	vöðvaverkur
12	2005	32	M	já	íbúprófen	timburmenn
13	2006	19	F			
14	2006	23	M		díklófenak	krossbandaaðgerð
15	2006	34	M	já	íbúprófen+díklófenak	áverkar eftir áflog
16	2007	23	M	já	íbúprófen	beinhimnubólga
17	2007	18	M	já		
18	2007	26	M	já	íbúprófen+díklófenak	áverkar eftir áflog
19	2007	23	M	já		
20	2007	26	F	já	íbúprófen	timburmenn
21	2007	19	M	já	íbúprófen	timburmenn

hugsanlegrar neyslu bólgueyðandi verkjalyfs, áfengis eða hvors tveggja. Þannig var skráð saga um slíka neyslu ekki skilyrði.

Farið var yfir sjúkraskrár sjúklinga með brátt síðuheilkenni og atriði varðandi sögu, skoðun og rannsóknir skráð.

Árlegt nýgengi (fjöldi tilfella/100.000 íbúa/ár) var reiknað út frá fjölda tilfella og stærð hins tiltekna aldurshóps.¹² Nýgengið var reiknað á tvennan hátt, bæði út frá íbúafjölda höfuðborgarsvæðisins og fjölda landsmanna. Meðalnýgengi var síðan reiknað. Sjúklingafjöldi á fyrri og seinni helmingi rannsóknartímabils var borinn saman með kí-kvaðrat prófi ($p < 0,05$ taldist marktækt). Sjúklingum með brátt síðuheilkenni er lýst sem tilfellaröð. Þar sem við á eru niðurstöður gefnar upp sem miðgildi (spönn).

Einnig var leitað upplýsinga um heildarsölu og lausasölu íbúprófens og díklófenaks ásamt heildarneyslu alkóhóls á Íslandi á tímabilinu 1998-2007 og í Danmörku, Noregi og Svíþjóð árið 2007. Upplýsingar um sölutölur bólgueyðandi verkjalyfja fengust við fyrirspurnir til Lyfjastofnunar á Íslandi, Lægemedelstyrelsen í Danmörku, Folkhelseinstituttet í Noregi og Apotekens Service AB í Svíþjóð en upplýsingar um heildarneyslu alkóhóls fengust á vefsíðum hagstofa Norðurlandanna.¹³⁻¹⁶

Niðurstöður

Á rannsóknartímabilinu fengu 106 sjúklingar sjúkdómsgreininguna bráð nýrnabilun, þar af 21 sjúklingur með brátt síðuheilkenni (20%). Nýgengið hækkaði á rannsóknartímabilinu (mynd 1); fjórir sjúklingar greindust á fyrri helmingi en 17 á seinni helmingi ($p < 0,01$). Meðalnýgengi bráðs síðuheilkennis var 3,2/100.000/ár ef miðað var við íbúafjölda höfuðborgarsvæðisins en 2,0/100.000/ár ef miðað var við fjölda landsmanna. Aldur við greiningu bráðs síðuheilkennis var 26 (19-35) ár (tafla I). Átján sjúklingar voru karlkyns og þrír kvenkyns. Einkenum og skoðun er lýst í töflu II.

Sjúkdómsmyndin var einsleit og auðþekkjanleg þeim sem könnuðust við brátt síðuheilkenni. Sjúklingarnir voru ungt, hraust fólk og hafði enginn þeirra fyrri nýrnasögu. Eins og neðan greinir var í öllum tilvikum utan einu saga um nýlega neyslu á bólgueyðandi verkjalyfi, áfengi eða hvoru tveggja. Oft höfðu sjúklingar verið að skemmta sér fáum dögum fyrir fyrir komu og voru stundum tengsl á milli þess og ábendingar fyrir bólgueyðandi verkjalyfi; af 13 sem gáfu upp ábendingu tóku sex lyfið vegna timburmanna og tveir vegna verkja eftir áflog. Sjúklingarnir komu á bráðamóttöku vegna mikils sársauka í síðu eða

kviði, yfirleitt sáu skurðlæknar þá fyrst og þeim voru gefin sterk verkjalyf. Verkurinn var ýmist í annarri eða báðum síðum, geislaði til kviðar í um það bil helmingi tilfella og í þremur tilfellum var eingöngu um kviðverk að ræða. Ógleði, þorsti og flóðmiga voru algengar kvart-anir. Sjúklingarnir höfðu yfirleitt bank- eða þreifieymsli yfir verkjasvæði og blóðþrýstingur var eðlilegur eða vægt hækkaður, meðalslagæðaprýstingur var 94 (83-119) mm Hg. Einkennin liðu í öllum tilfellum hjá á nokkrum dögum eða vikum án sérþækrar meðferðar.

Í töflu III eru rannsóknaniðurstöðurnar. Hæsta kreatínínþéttni sem mældist í sermi var 251 (137-529) $\mu\text{mol/L}$. Kreatínínþéttni lækkaði í 109 (76-207) $\mu\text{mol/L}$ hjá 20 sjúklingum á meðan fylgst var með þeim en einn sjúklingur mætti aldrei í eftirlit. Aðeins átta sjúklingar náðu kreatínínþéttni innan viðmiðunarmarka en þess ber að geta að eftirfylgnin var að jafnaði stutt. Oftast sýndi þvagskoðun lága eðlisþyngd, 1-3+ fyrir próteini ásamt nokkrum rauðum og hvítum blóðkornum. CRP-þéttni í sermi var yfirleitt vægt hækkuð, 25 (<3-80) mg/L. Nýrun í 13 sjúklingum voru ómskoðuð og kom í ljós ómríkur nýrnavefur hjá níu þeirra en ekki sást annað athugasvert. Ómstýrð ástunga á nýra var gerð í þremur tilfellum. Í einu sýnanna sáust engar marktækar breytingar en í tveimur sýnum voru merki um brátt pípludrep. Í öðru þeirra sáust breytingar í pípluþekju með stækkuðum kjörnum, áberandi kjarnakornum og einstaka frumudeilingum. Inn á milli pípla var bjúgur. Í hinu sáust einnig breytingar á píplum. Þær voru útvíkkaðar, smátotur horfnar og umfrymi smábólótt. Engar breytingar sáust í gaulkum.

Í sjúkraskrá komu fram upplýsingar um nýlega neyslu bólgueyðandi verkjalyfja í 15 tilvikum, áfengis í 15 tilvikum, annars hvors í 20 tilvikum og hvors tveggja í níu tilvikum (tafla I). Bólgueyðandi verkjalyfin reyndust vera íbúprófen í átta tilfellum, íbúprófen og díklófenak í tveimur tilfellum, díklófenak í tveimur tilfellum og óþekkt tegund í þremur tilfellum. Sjaldnast var að finna nákvæmar upplýsingar um skammta í sjúkraskrá en oft virtist aðeins hafa verið um eina eða tvær töflur að ræða.

Í hópnum sem ekki hafði brátt síðuheilkenni voru 59 karlar og 26 konur. Ekki var marktækur munur á kynjahlutfalli milli þessa hóps og hópsins sem hafði brátt síðuheilkenni. Miðgildi aldurs var 30 (18-41) ár, marktækt hærri en hjá hópnum með brátt síðuheilkenni ($p < 0,05$). Í flestum tilvikum voru orsakavaldar bráðrar nýrnabilunar fleiri en einn. Helstir voru þurrkur, sýking, neysla bólgueyðandi verkjalyfs og rákvöðvasundrun.

Tafla II. Einkenni og skoðun sjúklinga sem komu á Landspítala með brátt síðuheilkenni. Eyður tákna skort á upplýsingum.

no.	staðsetning verkjar	ógleði	bankeymsli	blóðþrýstingur (mm Hg)
1	síður			140/70
2	síður og kviður	+	+	124/77
3	síður og kviður	+	+	140/90
4	síður og kviður	+	+	145/80
5	síður	+	+	127/75
6	síður og kviður	+	+	140/75
7	síða og kviður	+	+	125/71
8	síða og kviður	+		134/91
9	síða og kviður	+	+	160/86
10	síða			140/65
11	síða og kviður	+	+	159/83
12	kviður	+	+	148/90
13	síður	+	+	134/72
14	kviður	+		150/58
15	síður	+	+	130/80
16	síður	+	+	150/80
17	síður og kviður		+	132/72
18	síður	+	+	154/100
19	síða og kviður	+		110/70
20	kviður			160/98
21	síður	+	+	128/72

Í fjórum tilvikum þótti líklegt að um brátt síðuheilkenni væri að ræða en aðrar skýringar komu til greina.

Sölutölur fyrir íbúprófen og díklófenak og heildarneysla alkóhóls eru sýndar í töflu IV. Á rannsóknartímabilinu jókst heildarsala íbúprófens um 133%, lausasala íbúprófens um 352% og heildarsala díklófenaks um 44%. Díklófenak var ekki selt í lausasölu í upphafi tímabilsins og var hún tiltölulega lítil í lokin. Við lok rannsóknartímabilsins var lausasala íbúprófens á Íslandi tvisvar til fjórum sinnum meiri en í nágrannalöndunum. Alkóhólneysla jókst um 28% á Íslandi á tímabilinu og var við lok þess svipuð og í Noregi og Svíþjóð en lægri en í Danmörku.

Umræða

Hundrað og sex sjúklingar á aldrinum 18-41 árs fengu greininguna bráð nýrnabilun á Landspítala á tímabilinu 1998-2007. Af þeim höfðu 21 sjúklingur, eða 20%, brátt síðuheilkenni og 18 þeirra voru karlar. Þannig var brátt síðuheilkenni algeng birtingarmynd bráðrar nýrnabilunar hjá ungum mönnum. Hjá 20 sjúklingum kom bráða síðuheilkennið í kjölfar neyslu á bólgueyðandi

Tafla III. Rannsóknaniðurstöður sjúklinga sem komu á Landspítala með brátt síðuheilkenni. CRP = C-reaktíft prótein, RBK = rauð blóðkorn, HBK = hvít blóðkorn, BP = brátt pípludrep. Eyður tákna skort á upplýsingum.

no	s-kreatínin ($\mu\text{mól/L}$)		CRP (mg/L)	β -eðlisþyngd (g/mL)	β -prótein (strimill)	β -RBK (x400)	β -HBK (x400)	ómskoðun á nýrum	nýrasýni
	hæsta	eftirfylgni (dagur)							
1	179	122 (7)		1,007	+	10-25	1-2	ómrík	eðlilegt
2	238	181 (6)		1,007	+	2-5	2-5	ómrík	BP
3	178	137(5)		1,006	+	5-8	3-5	ómrík	
4	236	127 (10)	25	1,006	(+)	5-10	0-2		
5	330	99 (13)		1,010	+++	5-10	1-2	ómrík	BP
6	215	97 (7)	25	1,010	+++	1-2	1-2	eðlileg	
7	256	112 (7)	38	<1,005	+++	0-1	2-5	ómrík	
8	189		56	1,005	+++	0-2	2-5	eðlileg	
9	251	108 (11)	14	<1,005	++	1-2	0-5	ómrík	
10	243	100 (4)		<1,005	++	0	0-1		
11	256	204 (4)	22	1,010	+++	2-5	2-5	eðlileg	
12	166	93 (24)	25	<1,005	(+)	5-10	2-5		
13	137	85 (10)	6	1,020	-	0	5-10	eðlileg	
14	202	104 (20)	80	1,010	-	0-1	2-5	ómrík	
15	427	158 (5)	<3	1,025	+++	5-10	1-2	ómrík	
16	252	104 (6)		<1,005	-	2-5	1-2		
17	381	207 (6)	24	<1,005	+++	1-2	1-2		
18	261	76 (15)	21	1,015	+++	5-10	10-25		
19	529	97 (23)	30	1,020	+++	2-5	2-5		
20	320	85 (13)	25	1,015	++	0-1	0-1	ómrík	
21	286	97 (79)	51	1,010	-	1-2	0-1		

verkjalyfi, áfengisneyslu eða hvors tveggja. Sala íbúprófens og díklófenaks var mikil á Íslandi miðað við nágrannalöndin.

Þessi afturskyggna rannsókn var annmörkum háð; nýgengi var vanmetið, sjúklingarnir voru tiltölulega lítið rannsakaðir og upplýsingar í sjúkraskrá ófullnægjandi. Rannsóknin var bundin við þá sjúklinga sem komu á Landspítala. Vitað er að margir sjúklingar komu aldrei á spítalann því ráðgefandi nýrnalæknir þekkti brátt síðuheilkenni af lýsingu landsbyggðar- eða heilsugæslulæknis. Fjöldi slíkra sjúklinga er óþekktur en gæti að mati nýrnalækna hugsanlega hafa verið svipaður og fjöldinn í rannsókninni. Auk þess má vera að sumir sjúklingar með brátt síðuheilkenni hafi haft það væga nýrnabilun að þeir hafi ekki fengið formlega greiningu og því ekki uppfyllt rannsóknarskilyrðin. Rannsóknin vanmat því augljóslega nýgengi bráðs síðuheilkennis. Nýgengið var reyndar vandreiknað því vafi lék á við hvaða þýði ætti að miða. Það má líta fyrst og fremst til hlutverks Landspítala sem sjúkrahúss höfuðborgarsvæðisins og miða við íbúafjölda þess svæðis. Landspítali er líka tilvísunarsjúkrahús fyrir allt landið. Sjúklingar með bráða nýrnabilun

eru mjög oft sendir á Landspítala og því kannske rétt að miða við fjölda allra landsmanna. Hvort tveggja var gert.

Margt bendir til að brátt síðuheilkenni sé fremur sjaldgæft í öðrum löndum. Afar lítið hefur verið um það skrifað síðustu tvo áratugi og aðeins á formi lýsinga á tilfellum eða tilfellaröðum. Efniviður þessarar rannsóknar er langstærsta tilfellaröð sem birt hefur verið eftir að súprófen var tekið af markaði.¹⁷ Viðbrögð við óformlegum fyrirspurnum höfunda til nýrnalækna austanhafs og vestan benda til að menn þekki almennt ekki þennan kvilla. Það er ólíklegt að jafn áberandi birtingarmynd og hér um ræðir fari fram hjá mönnum í stórum stíl. Því telja höfundar óhætt að álykta að nýgengið sem þessi rannsókn sýnir sé hlutfallslega hátt. Ofangreint vanmat styður enn frekar þá hugmynd að brátt síðuheilkenni sé talsvert algengara héraendis en erlendis.

Sjúkdómsgreiningin er í eðli sínu útilokunargreining því ýmsar ástæður geta legið að baki síðuverk og bráðri nýrnabilun. Sjúklingarnir voru almennt fremur lítið rannsakaðir vegna þess að nýrnalæknar fóru að þekkjá brátt síðuheilkenni og gerðu þá ekki rannsóknir sem þeir töldu óþarfar.

Því er ekki óhugsandi að greiningin sé í röng í einhverjum tilvikum. Á móti því mælir auðþekjanleg sjúkdómsmynd og það að aldrei hafa aðrar skýringar komið í ljós síðar að því er höfundar best vita.

Rannsóknin var afturskyggn og upplýsingar alfarið sóttar í sjúkraskrár. Því byggðust upplýsingar um sjúkrasögu á frásögn sjúklings og svörum við þeim spurningum sem fyrir hann voru lagðar. Hvorki er sjálfgefið að sjúklingur segi að fyrra bragði frá áfengisneyslu, né að hann sé spurður um hana. Sama á við um töku bólgueyðandi verkjalyfja. Það er að vísu líklegt að sjúklingur sé spurður um lyfjaneyslu en í þessu samhengi verður að hafa í huga að margir líta ekki á töflur sem hægt er að kaupa án lyfseðils sem lyf, og að ölvun hefur áhrif á minnið. Algengt var að neyslusagan kæmi smám saman fram og oft lék grunur á að upp á vantaði. Því er vel sennilegt að fleiri sjúklingar hafi neytt bólgueyðandi verkjalyfja og áfengis en fram kemur í niðurstöðum rannsóknarinnar.

Rétt er að taka fram að upplýsingar í sjúkraskrár um astma, líkamsþjálfun og neyslu fæðubótarefna og ólöglegra vímuefna voru ófullnægjandi og sjaldan höfðu verið gerðar mælingar á þvagsýru og kreatínínasa í sermi. Því voru þessi atriði ekki skoðuð.

Sala íbúprófens og díklófenaks jókst verulega á rannsóknartímabilinu. Einkum var aukningin á lausasölu íbúprófens sláandi. Líklega er það fremur yngra fólk en það eldra sem kaupir bólgueyðandi verkjalyf í lausasölu. Ekki liggja neinar rannsóknir að baki þeirri fullyrðingu en lyfsölum sýnist svo vera og almennt er talið að ungt fólk noti bólgueyðandi verkjalyf mikið, til dæmis vegna tilfallandi íþróttameiðsla. Sölutölur bólgueyðandi verkjalyfja benda til umtalsvert meiri neyslu slíkra lyfja hér á landi en í nágrennalöndunum. Heildarneysla alkóhóls jókst verulega á rannsóknartímabilinu en í lok þess var hún samt svipuð eða minni en í nágrennalöndunum. Vitað er að dagdrykkja hefur aukist en rannsókn Lýðheilsustöðvar á drykkjuvenjum árið 2004 sýndi að ölvunardrykkja var enn umtalsverður hluti af drykkjumynstrinu.^{18, 19} Sama rannsókn sýndi að fólk á aldrinum 18-35 ára neytti mest áfengis.¹⁹

Hvað veldur bráðu síðuheilkenni? Nægir neysla bólgueyðandi verkjalyfs ein og sér? Nægir neysla áfengis ein og sér? Þarf hvort tveggja til? Eru aðrir orsakavaldar á ferð? Af hverju er nýgengi bráðs síðuheilkennis svo miklu hærra hér en það virðist vera annars staðar? Niðurstöður rannsóknar okkar gefa ekki ákveðin svör við þessum spurningum en eru innlegg í umræðuna. Nokkur

Tafla IV. Sölutölur íbúprófens og díklófenaks (skilgreindir dagsskammtar/1000 íbúa/ dag) ásamt heildarneyslu alkóhóls (lítrar á íbúa yfir 15 ára aldri) á Íslandi, í Danmörku, Noregi og Svíþjóð. H = heildarsala, L = lausasala.

Land	Ár	Íbúprófen (H)	Íbúprófen (L)	Díklófenak (H)	Díklófenak (L)	Alkóhól
Ísland	1998	12,8	4,2	14,5	-	5,6
"	1999	14,8	5,7	18,0	-	5,9
"	2000	16,8	7,2	17,5	-	6,1
"	2001	19,6	8,7	16,8	-	6,3
"	2002	25,3	14,1	17,2	0,2	6,5
"	2003	30,7	19,5	16,9	0,2	6,5
"	2004	33,8	21,6	17,3	0,2	6,7
"	2005	35,1	22,0	20,1	0,7	7,1
"	2006	36,0	22,6	20,3	0,6	7,2
"	2007	29,8	19,0	20,7	1,2	7,5
Danmörk	2007	21,0	6,2	8,2	-	10,9
Noregur	2007	16,8	9,8	9,6	-	6,6
Svíþjóð	2007	7,1	5,3	4,2	0,5	6,9

hundrað sjúklingar fengu brátt síðuheilkenni eftir að hafa tekið bólgueyðandi verkjalyfið súprófen.² Ekki kom fram hvort þeir höfðu almennt neytt áfengis nýlega en sjúklinga- og viðmiðsrannsókn sýndi að miðað við bindindisfólk var aukin hætta á bráðu síðuheilkenni hjá þeim sem neyttu áfengis yfirhöfuð.⁴ Eftir að súprófen fór af markaði hafa birst lýsingar á fáum tugum sjúklinga með brátt síðuheilkenni en meðal þeirra var nokkuð jöfn dreifing á neyslu bólgueyðandi verkjalyfja (oftast íbúfens sem er própíónsýru-afleiða líkt og súprófen) og ölvunar og oft var hvort tveggja til staðar.⁵⁻¹¹ Eins og fram hefur komið telja höfundar líklegt að nokkuð vanti upp á að sjúklingarnir í þessari rannsókn hafi gert fulla grein fyrir sinni lyfja- og alkóhólneyslu. Í framhaldi af því má jafnvel velja fyrir sér hvort allir sjúklingarnir hafi neytt bæði bólgueyðandi verkjalyfs og áfengis og þá hvort þetta tvennt þurfi til að valda bráðu síðuheilkenni. Einnig gætu aðrir þættir komið til, svo sem fæðubótarefni eða ólögleg vímuefni. Þessi efni eru ekki nefnd til sögunnar vegna skráðra tengsla heldur vegna þess að ungir karlmenn neyta oft fæðubótarefna í tengslum við líkamsþjálfun, sem var áhættuþáttur í fyrrnefndri sjúklinga- og viðmiðsrannsókn, og vegna þess að neysla ólöglegra vímuefna fylgir oft áfengisdrykkju.^{4,18}

Mikil söluaukning á bólgueyðandi verkjalyfjum gæti skýrt vaxandi nýgengi bráðs síðuheilkennis hérlendis þó ekki sé hægt að slá orsakasamhengi föstu. Aukningin á lausasölu íbúprófens var af svipaðri stærðargráðu og aukningin á nýgengi bráðs síðuheilkennis eins og sjá má í töflum I og IV. Erfiðara er að ráða í afleiðingar aukinnar áfengisneyslu. Þessar neyslutölur skýra þó varla þann mun á nýgengi sem virðist

vera á milli Íslands og annarra landa, til dæmis nágrannalanda okkar. Töluverð neysla bólgueyðandi verkjalyfja á sér stað annars staðar og víða er áfengisneysla svipuð eða meiri en hérlandis. Vel má vera að bráðu síðuheilkenni hafi ekki verið nægur gaumur gefinn erlendis en Íslendingar gætu líka verið sérlega móttækilegir, til dæmis vegna arfgengra þátta.

Brátt síðuheilkenni er vel afmörkuð sjúkdómsmynd. Neysla bólgueyðandi verkjalyfja, áfengisdrykkja eða hvors tveggja virðast vera þeir þættir sem helst setja sjúkdómsferlið í gang en meilífisfræðin er ekki þekkt. Brátt síðuheilkenni er algengast hjá ungum, hraustum karlmönnum sem oftast hafa tekið lítinn skammt af bólgueyðandi verkjalyfi. Síðuverkur tilheyrir skilgreiningunni. Sú nýrnabilun sem venjulega tengist bólgueyðandi verkjalyfjum lýsir sér öðruvísi. Það eru helst eldri konur sem fá þann kvilla, oft er löng saga um neyslu bólgueyðandi verkjalyfja og að jafnaði er skert blóðflæði til nýrna.²⁰ Síðuverkur tilheyrir ekki sjúkdómsmyndinni. Því má velta fyrir sér hvort blóðþurrðarskaði í píplum liggir að baki bráðu síðuheilkenni. Pípludrep hefur nokkrum sinnum sést í nýrnasýnum frá sjúklingum með heilkennið.^{6,9} Yfirleitt er eðlisþyngd þvags lág við komu og flóðmiga er algeng en þetta tvennt kemur heim og saman við pípluskaða. Þurrkur eftir alkóhólneyslu og óhaminn æðasamdráttur sökum bólgueyðandi verkjalyfs gætu valdið blóðþurrðarskaða í píplum. Að vísu hefur alkóhólneysla sem slík frekar í för með sér tap á vatni en salti í nýrum en slíkt tap hefur ekki teljandi áhrif á utanfrumuvökva. Hins vegar fylgja lystarleysi, ógleði og uppköst oft áfengisneyslu og þá í kjölfarið skortur á salti og utanfrumuvökva. Umræddur pípluskaði gæti skýrt nýrnabilun bráðs síðuheilkennis en varla síðuverkinn. Hugsanleg ofnæmisviðbrögð í nýrum eða beinn pípluskaði skýra heldur ekki verkinn. Rákvöðvasundrun vegna alkóhóls eða meiðsla gæti valdið bæði nýrnabilun og verkjum en ekki hafa verið merki um vöðvaskaða hjá birtum tilfellum.²¹ Þvagsýruafsteypur í píplum hafa verið nefndar í þessu samhengi þó fátt styðji þá tilgátu.²² Þannig skýra ýmsar tilgátur nýrnabilunina en ekki síðuverkinn.

Brátt síðuheilkenni veldur sjúklingunum sársauka og öðrum óþægindum. Oft þarf innlögð á sjúkrahús til verkjastillingar. Meira er þó um vert að ekki er víst að nýrnabilunin gangi alveg til baka. Það er mögulegt að gauksúlúnarhraðinn verði ekki samur og fyrr og þá er hinn ungi einstaklingur verr búinn undir afleiðingar

algengra sjúkdóma eins og háþrýstings, sykursýki og offitu. Þrátt fyrir takmarkaðan skilning á bráðu síðuheilkenni virðist full ástæða til að vara ungt fólk við neyslu bólgueyðandi verkjalyfja samtímis eða í kjölfar áfengisdrykkju.

Þakkir

Höfundar þakka Ellerti Ágústi Magnússyni hjá Lyfjastofnun margvíslega hjálp við upplýsingaöflun.

Heimildir

1. Epstein M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the continuum of renal dysfunction. *J Hypertens* 2002; 20 (suppl): S17-23.
2. Rossi AC, Bosco L, Faich GA, Tanner A, Temple R. The importance of adverse reaction reporting by physicians – suprofen and the flank pain syndrome. *JAMA* 1988; 259: 1203-4.
3. Hart D, Ward M, Lifschitz MD. Suprofen-related nephrotoxicity – a distinct clinical syndrome. *Ann Intern Med* 1987; 106: 235-8.
4. Strom BL, West SL, Sim E, Carson JL. The epidemiology of the acute flank pain syndrome from suprofen. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 693-9.
5. Elsasser GN, Lopez L, Evans E, Barone EJ. Reversible acute renal failure associated with ibuprofen ingestion and binge drinking. *J Fam Pract* 1988; 27: 221-2.
6. Wen SF, Parthasarathy R, Iliopoulos O, Oberley TD. Acute renal failure following binge drinking and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 281-5.
7. McIntire SC, Rubenstein RC, Gartner JC, Gilboa N, Ellis D. Acute flank pain and reversible renal dysfunction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Pediatrics* 1993; 92: 459-60.
8. Hirsch DJ, Jindal KK, Trillo A, Cohen AD. Acute renal failure after binge drinking. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 330-1.
9. Johnson GR, Wen SF. Syndrome of flank pain and acute renal failure after binge drinking and nonsteroidal anti-inflammatory drug ingestion. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1647-52.
10. Enriquez R, Sirvent AE, Antolin A, Cabezu JB, Gonzalez C, Reyes A. Acute renal failure and flank pain after binge drinking and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2034-5.
11. Krause I, Cleper R, Eisenstein B, Davidovits M. Acute renal failure, associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs in healthy children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1295-8.
12. www.hagstofa.is - janúar 2010
13. www.hagstofa.is - ágúst 2010
14. www.dst.dk/ - ágúst 2010
15. www.ssb.no/ - ágúst 2010
16. www.scb.se/ - ágúst 2010
17. Skúladóttir HM, Andrésdóttir MB, Hardarson S, Árnadóttir M. The acute flank pain syndrome: a common presentation of acute renal failure in young males in Iceland. *NDT Plus* 2010; 3: 510-11.
18. www.saa.is/ - ágúst 2010
19. Olafsdóttir H. Trends in alcohol consumption and alcohol-related harms in Iceland. *Nordic studies on alcohol and drugs*. 2007; 24: 47-60.
20. Whelton A, Hamilton CW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 588-98.
21. Haapanen E, Pellinen TJ, Partanen J. Acute renal failure caused by alcohol-induced rhabdomyolysis. *Nephron* 1984; 36: 191-3.
22. Abraham PA, Halstenson CE, Opsahl JA, Matzke GR, Keane WF. Suprofen-induced uricosuria. A potential mechanism for acute nephropathy and flank pain. *Am J Nephrol* 1988; 8: 90-5.

Acute flank pain syndrome: a common presentation of acute renal failure in young men in Iceland

Objectives: The purpose of the study was to calculate the incidence of the acute flank pain syndrome in Iceland and to describe the case series.

Material and methods: The hospital records of those who fulfilled the following criteria were studied: age 18-41 years, acute renal failure, and a visit to Landspítali University Hospital in 1998-2007. The acute flank pain syndrome was defined as severe flank pain in combination with acute renal failure, unexplained except for the possible consumption of NSAIDs, ethanol or both. Information was collected about the sales of NSAIDs.

Results: One hundred and six patients had acute renal failure. Of those, 21 had the acute flank pain syndrome (20%). The annual incidence of the acute flank pain syndrome increased threefold during the study period. The average incidence was 3.2/100.000/year (relative to

the population of the Reykjavik area) and 2.0/100.000/year (relative to the population of Iceland). 18 patients were male and the median age was 26 (19-35) years.

The symptoms regressed spontaneously during a few days or weeks. There was history of NSAID intake in 15, ethanol consumption in 15, either in 20, and both in nine patients. The sales figures of NSAIDs were high and they increased during the study period, especially those of the over-the-counter sales of ibuprofen.

Conclusions: The incidence of the acute flank pain syndrome was high. The paper describes the largest case series that has been published since the withdrawal of suprofen in 1987. Young people should be warned about consuming NSAIDs during or directly after binge drinking.

Skuladóttir HM, Andresdóttir MB, Hardarson S, Arnadóttir M.

Acute flank pain syndrome: a common presentation of acute renal failure in young men in Iceland.

Icel Med J 2011; 97: 215-20

Correspondence: Margrét Arnadóttir, margarn@landspitali.is

Key words: acute renal failure, binge drinking, flank pain, nonsteroidal antiinflammatory drugs

Barst: 16. september 2010, - samþykkt til birtingar: 24. janúar 2011
Hagsmunatengsl: Engin