

Lze dosáhnout, pokud se plocha pod 24hodinovou křivkou časové koncentrace vankomycinu k minimální inhibiční koncentraci patogenu (AUC/MIC) blíží nebo je vyšší než 400 mg/hod/l. Údaje in vitro navíc naznačují, že $AUC < 400 \text{ mg/hod/L}$ potencuje vznik rezistence *S. aureus* vůči meticilinu (MRSA) a vankomycin-intermediálních kmenů *S. aureus* (15). Eliminace léku probíhá primárně glomerulární filtrací s následnou renální exkrecí a její rychlost tedy závisí na stupni renální insuficience. Incidence akutního renálního poškození při této terapii může být až 40% (16). Hlavním patofyziologickým mechanismem negativně působícím na renální buňky je akutní tubulární poškození vyvolané oxidačním stresem. V současné době lze nalézt velké množství vědeckých prací zabývajících se nefrotoxicitou vankomycinu, nicméně řada z nich je limitována především nedostatečnou relevancí kontrolní skupiny. To vyplývá především z toho, že glykopeptidovou ATB terapii užíváme u pacientů často ve velmi závažném klinickém stavu, u kterých se na případném vzniku AKI většinou podílí další faktory, jako sepse, vyšetření pomocí zobrazovacích metod s využitím kontrastní látky. Dalším nedostatkem se zdá být sérová koncentrace vankomycinu, kterou často využíváme jako míru jeho toxicity s tím, že čím je vyšší, tím předpokládáme také větší lékovou toxicitu. Sérová koncentrace velmi závisí na glomerulární filtraci s tím, že asi 75–90 % vankomycinu se vyloučí do moči právě glomerulární filtrací. V klinické praxi vídáme případy, kdy poškození ledvin z jakékoli jiné příčiny vede k vyšším hladinám tohoto léku v séru a poté následně k nesprávným závěrům při hodnocení etiologie akutního poškození ledvin a vankomycinové nefrotoxicity. Z toho vyplývá ne zcela jasný průkaz, zda vyšší dávka tohoto antibiotika, případně jeho vyšší sérová koncentrace vede ke zvýšenému riziku AKI. V neposlední řadě ke složitosti hodnocení nežádoucích účinků glykopeptidů na ledvinné funkce přispívá multifaktoriální etiologie akutního poškození ledvin u pacientů, u kterých je právě vankomycin indikován (17). Z výše popsaného vyplývá, že nadále nejlepší prevencí glykopeptidové nefrotoxicity je pravidelný terapeutický monitoring léčiva (TDM) a dostatečná hydratace pacienta s pečlivým sledováním diurézy. Při závažném poškození ledvin etiologicky souvisejícím s vankomycinem lze využít hemodialyzační eliminační metody s využitím vysokopropustných tzv. high-flux membrán (18). Pokud však chceme zachovat určité množství účinné látky, tak spíše preferujeme low-flux (nízkopropustné) membrány, při jejichž použití nedochází k odstranění tak velkého množství antibiotika. Medián odstranění vankomycinu při nízkopropustné membránové dialýze je přibližně 17 % a při vysokopropustné membránové dialýze dosahoval až 31 % (19). Dle recentních studií, které se soustředily na toto antibiotikum, existuje střední síla důkazů, že terapie vede k většímu riziku akutního poškození ledvin, nicméně celkový význam není příliš velký ve srovnání s látkami, které jednoznačně vedou k poškození ledvin, jako aminoglykosidy nebo amfotericin B. Na druhou stranu u pacientů léčených vankomycinem, u kterých se současně vyvine AKI, se toto antibiotikum na jeho etiologii podílí přibližně z 50%. Úvodní dávkování vankomycinu je nejčastěji 20–25 mg/kg, nicméně nepodáváme více než 3 g, a to ani u velmi obézních pacientů. Současně musíme myslet na redukci dávky u pacientů s pokročilým stadiem chronické renální insuficience. Podrobnější informace lze nalézt v SPC (souhrn údajů o léčivém přípravku).

Polymyxiny

Z této skupiny antibiotik jsou nejznámější polymyxin B a polymyxin E (neboli kolistin). Jedná se o polypeptidová baktericidní antibiotika, která se váží na fosfolipidy a lipopolysacharidy tvořící vnější buněčné membrány gramnegativních bakterií, následkem toho dochází k narušení buněčné stěny a lýze patogenů (20). Jejich nevýhodou je vyšší toxicita, proto nejsou indikovány jako antibiotika první volby, s výhodou je však užíváme u polyrezistentních kmenů bakterií, kde selhává léčba ostatními antibiotiky, například při léčbě infekcí vyvolaných *Pseudomonas aeruginosa* nebo různými kmeny Enterobakterií (např. karbapenem-rezistentních). Mezi jejich nežádoucí účinky patří hypersenzitivní reakce, neurotoxicita a především nefrotoxicita. V nejtěžších případech může dojít až k akutnímu oligourickému renálnímu poškození na podkladě závažné ATN. Z tohoto důvodu je nutná pravidelná monitorace funkcí ledvin v průběhu léčby colistinem, eventuálně v případě dostupnosti použití TDM. Incidence nefrotoxicity se pohybuje od 20 do 60 % (21). Tento široký rozptyl je způsoben obtížným klinickým hodnocením toxicity těchto antibiotik u kriticky nemocných pacientů, u kterých se na renálním poškození spolupodílí často mnoho dalších faktorů. V případě, že zjistíme zhoršující se ledvinné funkce při terapii kolistinem, měli bychom redukovat podávané dávky. Nicméně vzhledem k tomu, že polymyxiny jsou indikovány u těžkých infekcí způsobených multirezistentními kmeny patogenů, je rozhodnutí o redukci dávky, případně o úplném vysazení těchto antibiotik vždy obtížné. Musíme postupovat individuálně a zvážit všechna rizika spojená s vysazením léčby na jedné straně a rozvojem akutního poškození ledvin na straně druhé.

Beta-laktamová antibiotika

Jedná se o skupinu baktericidních antibiotik, do které řadíme peniciliny, cefalosporiny, monobaktamy a karbapenemy. Jejich společným znakem je přítomnost β -laktamového kruhu. Mechanismus účinku spočívá v jejich vazbě na bakteriální transpeptidázy či karboxypeptidázy podílející se na syntéze buněčné stěny bakterie s její následnou autolýzou a smrtí buňky (22). Tato antibiotika vykazují časově závislý účinek, což znamená, že antimikrobiální účinek je stejný jak u vysoké dávky, tak u dávek těsně nad hodnotou MIC. Proto je důležité udržovat jejich hladinu nad MIC, co možná nejdéle. Antimikrobiální spektrum účinnosti β -laktamových antibiotik je ovlivněno fyzikálně-chemickými faktory spojenými s jejich strukturou. Obecně platí, že lipofilita podporuje aktivitu vůči gram pozitivním bakteriím, zatímco hydrofilita podporuje působení vůči bakteriím gramnegativním (22).

Nejčastějším nežádoucím účinkem beta-laktamových antibiotik je rozvoj systémové alergické reakce s tím, že v ledvinách může vzniknout akutní TIN na podkladě na dávce nezávislé alergické imunitní reakce. K uvedenému jevu zpravidla dochází jen velmi vzácně, může se však projevit i s latencí po podání antibiotik. Pokud k rozvoji TIN přeci jen dojde, jeho prognóza je většinou dobrá, i když se jedná o závažný stav. V laboratorních odběrech nalézáme především zhoršení ledvinných funkcí s malou proteinurií, eosinofilurií a neglomerulární erythrocyturií. Klinický obraz bývá nespecifický s febriliemi, kožními změnami (rash) a někdy artralgiemi. Akutní TIN léčíme okamžitým vysazením vyvolávající antibiotické terapie s tím, že pacient by ji již nikdy neměl dostat. Pokud je