

efekt nedostatečný, je možné zvážit podání kortikoidů (23). Riziko nefrotoxicity u antibiotik s beta-laktamovým kruhem klesá postupně v řadě: karbapenemy, cefalosporiny, peniciliny a monobaktamy. Z klinické praxe je důležitá informace, že se relativně často používá kombinované podání piperacilin/tazobactamu s vankomycinem. Podle výsledků z recentních experimentálních a klinických studií je zřejmé, že tato dvojkombinace vede ke zvýšenému riziku vzniku akutního poškození ledvin. (více než 16 %) (24, 25). Nejen, že je toto riziko přibližně 3x větší ve srovnání s dvojkombinací vankomycinu s cefepimem, ale také k ledvinovému poškození dochází rychleji (3 oproti 5 dnům, $P < 0,001$) (26). Jednotlivé druhy antibiotik podle jejich farmakokinetických vlastností a typu metabolismu jsou v různé míře eliminovány hemodialýzou či jinou náhradou funkce ledvin.

Makrolidy

Makrolidy jsou skupinou bakteriostatických antibiotik, jež jsou s výhodou užívána především k léčbě komunitních respiračních infekcí včetně infekcí mykobakteriemi, mykoplasmaty či chlamydiemi. Bakteriostatický efekt spočívá ve vazbě na ribozomy patogenů, ve kterých vstupují do kaskády syntézy proteinů. Mezi novější substance řadíme azitromycin a klaritromycin, které jsou odvozené od staršího erytromycinu. Mají výhodnější farmakokinetické a farmakodynamické parametry včetně ulehčené perorální absorpce, prodlouženého účinku a lepšího průniku do patogenů. Jejich eliminace je převážně hepatálního typu. Z této skupiny antibiotik je popsáno možné poškození ledvin u azitromycinu, clarithromycinu, erythromycinu a roxithromycinu. Terapie makrolidy vede ke vzniku AKI relativně vzácně. V případech, že k tomuto nežádoucímu účinku dojde, jeho relativní zálužnost spočívá v tom, že se AKI projeví až s odstupem 2–6 týdnů od dokončení ATB terapie (27, 28). Mechanismus poškození ledvin spočívá v imunitně zprostředkované hypersenzitivní reakci se vznikem akutní TIN (29). Při důvodném podezření na polékovou etiologii probíhajícího AKI je vhodné v těchto případech zvážit podání malé dávky kortikoidů (např. prednison 0,2–0,3 mg/kg) s postupnou pomalou detrací v průběhu několika týdnů (30). Pro klinickou praxi je navíc velmi důležité pamatovat na to, že průběh AKI u opakovaného podávání makrolidů může být závažnější než při prvním podání. Makrolidy mohou také negativně ovlivnit renální funkce, pokud jsou aplikovány v kombinaci s některými dalšími léky. Jde především o blokátory kalciových kanálů a statiny, kterým je vhodné se při léčbě makrolidy vyhnout (31, 32).

Fluorochinolony

Fluorochinolony jsou baktericidní ATB s širokým spektrem účinnosti a s přímou inhibicí syntézy bakteriální DNA. Cílovou strukturou jsou dva enzymy esenciální pro replikaci DNA, na které se fluorochinolony váží (DNA gyráza a DNA topoizomeráza), což způsobuje následný rozpad bakteriální DNA (33). Jde o velmi efektivní antibiotika s výhodnými farmakokinetickými vlastnostmi (vysoká biologická dostupnost při perorální aplikaci, velký distribuční objem a široké antibakteriální spektrum). V souvislosti s jejich častým užíváním však dochází k progresivnímu zvyšování bakteriální rezistence. Celkově se jedná o bezpečná antibiotika, u kterých vznikají nežádoucí účinky jen ojediněle. Mohou se projevit jako gastrointestinální příznaky s nevolností a zvracením,

případně mohou potencovat rozvoj střevní infekce *Clostridium difficile*. Zřídka dochází k rozvoji mírné hepatopatie, tendinopatie (např. poškození Achillovy šlachy) a neuropatie, někdy také pokud jsou tyto ATB podávány u pacientů s dlouhodobou kortikoterapií. (34).

Fluorochinolony způsobují AKI zpravidla jen velmi zřídka a jejich potenciální nefrotoxicita klesá v pořadí ciprofloxacin, moxifloxacin a levofloxacin (35). Patogenetický mechanismus lze obecně popsat jako imunitně zprostředkovanou intersticiální nefritidu – akutní TIN (36). Vzhledem k tomuto faktu lze také ke zlepšení ledvinových funkcí použít kortikoidy. V některých případech může při podávání fluorochinolonů dojít také k AKI na podkladě krystalové nefropatie, především je-li pH moči vyšší než 6,8. Tomuto stavu a pravděpodobně i nutnosti podání kortikosteroidů se v klinické praxi dá předejít dostatečnou hydratací pacienta (37).

Antituberkulotika

Mezi antituberkulotika první volby řadíme isoniazid, rifampicin, pyrazinamid, ethambutol a streptomycin. Obecné vedlejší účinky této terapie bývají relativně časté, včetně případného vzniku AKI, které může být v některých případech velmi závažné (38, 39). Uváděná incidence AKI po podání antituberkulotik může dosahovat až 7,1 % (40). U pacientů léčebných antituberkulotiky by měl být monitorován kreatinin a ionty v séru zpočátku alespoň jedenkrát týdně, později alespoň jednou měsíčně. Optimální frekvence monitorování sérové koncentrace léčivých látek aplikovaných parenterálně není jednoznačně daná a často se provádí v intervalu 1x týdně v počáteční fázi léčby, po úpravě dávkování a kdykoli, dojde-li ke změnám sérové koncentrace kreatininu (41). Patofyziologický mechanismus vzniku AKI navozeného antituberkulotiky spočívá ve tvorbě imunitních komplexů formujících se v depozita v glomerulech, tubulech i intersticiu, což vede ke vzniku akutní tubulární nekrózy a akutní intersticiální nefritidy. Mimo ledviny lze tyto imunitní komplexy nalézt také v dalších orgánech. Podle tíže jejich postižení se mohou objevit nespecifické příznaky, jako abdominální diskomfort, nevolnost, zvracení, průjem nebo celková slabost. V klinické praxi při rozvíjejícím se poškození ledvin pozorujeme velmi dobrý efekt promptního vysazení, případně redukce dávky antituberkulotik. Většinou není ani nutné podávat další podpornou

Tab. 3. Nefrotoxické působení antibiotik

Skupina antibiotik	Účinná látka	Nefrotoxické působení
aminoglykosidy	gentamicin amikacin streptomycin	snížení perfuzního krevního tlaku v ledvině ATN
glykopeptidy	vankomycin	ATN ATIN
beta-laktamy	peniciliny cefalosporiny karbapenemy	hypersenzitivní reakce ATIN
makrolidy	klaritromycin azitromycin	hypersenzitivní reakce
fluorochinolony	ciprofloxacin levofloxacin norfloxacin	krystalová nefropatie hypersenzitivní reakce
antituberkulotika	isoniazid rifampicin ethambutol	hypersenzitivní reakce

ATIN – akutní tubulointersticiální nefritida, ATN – akutní tubulární nekróza