

Možné poškození ledvin v souvislosti s užíváním běžných antiinfektiv v ambulantní péči

MUDr. Jan Vachek, PhDr. MUDr. Oskar Zakiyanov, Ph.D., prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Klinika nefrologie VFN a 1. LF UK, Praha

Poškození ledvin patří k častým komplikacím farmakoterapie ambulantních i hospitalizovaných pacientů. Ačkoli jde většinou o stav, který probíhá zcela asymptomaticky se spontánním odezněním bez vzniku závažných následků, může vést v některých případech k dočasné nebo trvalé ztrátě renální funkce a nutnosti náhrady funkce ledvin. Zejména u hospitalizovaných pacientů je akutní poškození ledvin spojeno s vysokou morbiditou a mortalitou. Toto sdělení podává ucelený přehled o možné nefrotoxicitě běžných antiinfektiv z hlediska potřeb praktického lékaře.

Klíčová slova: poškození ledvin (AKI), nefrotoxicita, antiinfektiva.

Possible kidney injury in association with the use of common anti-infective agents

Kidney injury is among frequent complications of pharmacotherapy in both outpatients and inpatients. Although it most often is a condition that is usually asymptomatic and resolves spontaneously without developing serious sequelae, in some cases it may lead to temporary or permanent loss of renal function and the need for replacement of renal function. In hospitalized patients, in particular, acute kidney injury is associated with high morbidity and mortality. This paper presents a review of potential nephrotoxicity of common anti-infective agents with respect to the needs of a specialist in outpatient practice.

Key words: acute kidney injury (AKI), nephrotoxicity, anti-infective agents.

Poškození ledvin vlivem antiinfekční terapie je často nerozpoznanou komplikací s variabilním průběhem, která se může manifestovat především tubulární toxicitou, obstrukcí nebo imunologickým poškozením intersticia ledvin. Přesné údaje o výskytu poškození ledvin nejsou k dispozici, protože nefrotoxický projev často ujde pozornosti (např. při plně asymptomatickém průběhu – typicky např. při antibiotické terapii u ambulantních pacientů, kdy není důvod provádět laboratorní kontrolu renálních funkcí a kdy dojde ke spontánní restituci renálního poškození po vysazení vyvolávajícího léku) (1, 2). Někdy může být jediným projevem nefrotoxicity přechodné snížení diurézy, čehož si ani nemocný nemusí povšimnout.

Mezi chronické rizikové faktory nefrotoxickeho poškození patří preexistující onemocnění ledvin včetně stavu po transplantaci ledviny

a dále rizikové faktory onemocnění ledvin (arteriální hypertenze, diabetes mellitus, vyšší věk) a nefrotoxická terapie v anamnéze (např. abúzus analgetik). K akutnímu poškození ledvin vlivem lékové nefrotoxicity dochází častěji v terénu hypovolemie, hypotenze, infekce a lékové polypragmatie (1–4). Lze konstatovat, že jde o závažnější problém než před např. 30 lety – současný pacient je často exponován různým vyšetřením s užitím kontrastní látky (CT, angiografie, ...) a procedur vyžadujících předchozí lačnění a karenci tekutin (koloskopie, ...), takže snáze dochází ke kumulaci nefrotoxických inzultů. Dále je často užíváno vyšších dávek antibiotik vzhledem ke zvyšující se rezistenci a stále častěji jsou užívány kombinace dříve považované za kontraindikované (například aminopeniciliny a makrolidy v léčbě pneumonií nebo eradikace *H. pylori*).

Nefrotoxické působení léčiv může obecně postihovat více renálních struktur – kromě glomerulů, intersticia a tubulů se může vaskulární poškození odehrávat na přívodné a odvodné cévě (vasa efferentia et afferentia), přičemž různé mechanismy se mohou vzájemně kombinovat – např. nesteroidní antiflogistika mohou vést k lézi všech vyjmenovaných struktur. U antiinfektiv je nejběžnější poškození tubulů a intersticia, jiné projevy nefrotoxicity jsou u antiinfektiv raritní. Pro úplnost jsou však zmíněny rovněž, protože většina pacientů užívá kromě antiinfektiv i další medikaci (ať už přechodně – např. analgetika, antipyretika, nebo chronicky – antihypertenziva, diuretika). Při preskripci antiinfektiv je naprosto nezbytné zohlednit veškerou další medikaci, resp. se na ni dotázat (například v podmínkách LSPP) (2, 3, 4).

Přestože praktický lékař obvykle neindikuje parenterální aplikaci antibiotik, měl by být infor-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jan Vachek, jan.vachek@gmail.com

Klinika nefrologie VFN a 1. LF UK, U nemocnice 2, 128 08 Praha

Cit. zkr: Med. praxi 2018; 15(1): 6–8

Článek přijat redakcí: 13. 3. 2017

Článek přijat k publikaci: 20. 11. 2017

mován o jejich podávání za hospitalizace, například pokud pacient přichází ke kontrole po propuštění z nemocnice. Jednak se mohou projevy lékové nefrotoxicity rozvinout až po dimisi, jednak je třeba zohlednit specifické projevy některých léčiv. Například ceftriaxon podávaný ve vyšších dávkách v léčbě meningitidy může vést k tvorbě konkrementů a postrenálnímu poškození ledvin (a také ke tvorbě sludge ve žlučníku). V době zkracujících se hospitalizací může být praktický lékař první, kdo zjistí zhoršení renálních funkcí po antibiotické léčbě aminoglykosidy – typicky u pacientů, kteří byli v nemocnici hydratováni infuzemi, ale v domácím prostředí se jejich příjem tekutin snížil, přičemž ještě dozníval vliv antibiotik.

Především u betalaktamů je nutné vzít v úvahu často se vyskytující gastrointersticiální komplikace – rozvoj průjmů po léčbě s častou komplikací v podobě prerenální renální léze.

Betalaktamová antibiotika

Nefrotoxický vliv penicilinů a aminopenicilinů je minimální, vyšší je u cefalosporinů a relevantní je u karbapenemů. Nejčastějším mechanismem poškození ledvin je akutní tubulointersticiální nefritida, k jejímuž rozvoji dochází 2–44 dní po expozici antibiotické léčbě. Hlavním projevem je zhoršení renálních funkcí. V 10–40 % případů dochází k dalším projevům alergické reakce – toxoalergický exantém, zvýšená teplota nebo horečka a artralgie. Akutní tubulointersticiální nefritida má dobrou prognózu, obvykle dochází ke spontánní restituci renálních funkcí, přesto část nemocných vyžaduje dialýzu – především pokud dojde k rozvoji oligoanurie. Celkově však jde o raritní komplikaci – lze odhadnout, že se akutní tubulointersticiální nefritidy podílejí na všech případech akutního selhání ledvin asi z 5–10 %. Je nutné zdůraznit, že na rozvoj onemocnění nemá vliv ani dávka léčiva, ani délka terapie.

Některé další betalaktamy vedou k poškození ledvin jiným mechanismem, například poškozením mitochondriálních struktur nebo peroxidací lipidů, případně tvorbou konkrementů v močových cestách při podávání vysokých dávek.

Cotrimoxazol

Cotrimoxazol interferuje s tubulární sekrecí kreatininu, následkem čehož dochází k mírnému vzestupu sérového kreatininu a poklesu clearance kreatininu. Tyto změny však nejsou odrazem

renálního poškození, protože glomerulární filtrace se nesnižuje.

Nefrotoxické působení sulfonamidů zahrnuje hlavně krystalizaci a precipitaci ve sběrných kanálcích. K tomu dochází však většinou až po podávání vysokých dávek, jako například při léčbě pneumocystové pneumonie. Tato komplikace nastává především při kyselém pH moči a lze ji předcházet dostatečnou hydratací a alkalizací. Proto lze doporučit nemocným léčeným cotrimoxazolem zvýšení příjmu tekutin a vynechat kyselé potraviny a nápoje. Podávání cotrimoxazolu může dále vést ke vzniku tubulární nekrózy, intersticiální nefritidy a membranoproliferativní glomerulonefritidy – tyto komplikace jsou však podstatně méně časté.

Za tubulointersticiální postižení vlivem cotrimoxazolu je zodpovědná především sulfonamidová komponenta (sulfametoxazol). U nemocných s anamnézou reakce na sulfonamidy, u nichž bychom zvažovali léčbu uroinfektu cotrimoxazolem, lze uvážit podání samotného trimetoprimu.

Tetracykliny

Po starších tetracyklinech docházelo k tubulárnímu postižení a projevům Fanconiho syndromu (polyurie, glykosurie, hyperkalciurie, hyperfosfaturie). Vzhledem k antianaboličkému efektu tetracyklinů byl pozorován během léčby vzestup sérové močovin, přičemž však nešlo o projev nefrotoxicity, ale o zvýšení tzv. katabolické urey, jako například po kortikoterapii. V současnosti je užíván prakticky jen doxycyklin, po němž k těmto komplikacím nedochází.

Chinolony

K poškození ledvin následkem terapie chinolony dochází jen extrémně zřídka. Po vyšších dávkách ciprofloxacinu byla popsána krystalurie, a to především v alkalickém prostředí (bazická moč). Akutní tubulointersticiální nefritida se může objevit také – stejně jako prakticky po každém antibiotiku, ale je zcela raritní.

Makrolidy

Byly popsány případy akutní tubulointersticiální nefritidy po terapii makrolidy, ale jsou vzácné.

Linkosamidy

Linkosamidy (klindamycin) nejsou nefrotoxické, nepřímo však může dojít ke vzniku

renálního poškození po průjmu – především způsobeném klostridiovou kolitidou (CDAD – Clostridium difficile associated diarrhea).

Aminoglykosidy

Nefrotoxické působení aminoglykosidů se projevuje poškozením tubulů a prakticky vždy reverzibilním poškozením ledvinových funkcí. Renálnímu poškození vlivem aminoglykosidů se dá předcházet monitorováním hladin a pulsním dávkováním s využitím postantibiotického efektu. Přestože se aminoglykosidy užívají prakticky vždy za hospitalizace, někdy jsou aplikovány urology intramuskulárně i ambulantním pacientům při léčbě infekcí močových cest. V této souvislosti je třeba upozornit na nevhodnost kombinace aminoglykosidů a kličkových diuretik, po níž může dojít ke vzniku irreverzibilního renálního selhání.

Ostatní antibiotika a antiinfektiva

Metronidazol se nevyznačuje nefrotoxickým efektem, může dojít ke zbarvení moči. U ostatních antibiotik – nezmíněných výše a užívaných v ambulantní praxi – není přímé nefrotoxické působení větším problémem. Z dalších antiinfektiv často užívaných i praktickými lékaři je nutné upozornit na možnost okluze tubulů po podávání acicloviru následkem krystalizace v tubulech. Prevencí je dostatečná hydratace.

Diagnostické možnosti

V terénní praxi lze doporučit kontrolu sérového kreatininu a případně moči – u rizikových pacientů, obojí je nákladově nenáročné. Je nutné se dotázat na toleranci antibiotik a na případné změny zdravotního stavu (alergické reakce, změny objemu moči, charakter stolice). V případě lehčí elevace sérového kreatininu nebo abnormálního močového nálezu je pak indikována další kontrola, v případě těžšího nálezu pak předání nefrologovi nebo internistovi.

Samozřejmostí je nutnost dotázat se na přítomnost horeček, exantému nebo artralgií – tedy na systémové projevy akutní tubulointersticiální nefritidy.

Možnosti prevence

Podávání antiinfektiv je velmi často spojeno se zhoršením renální funkce. Kromě

samotného nefrotoxického efektu antiinfektiv je riziko zvýšeno i celkovým stavem pacienta. Dávkování antiinfektiv je třeba přizpůsobit více okolnostem (např. citlivost patogenu, lokální rezistence na antibiotika, tíže infekce, lokalizace infekce, farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti). Často je vzhledem ke zvyšující se rezistenci nutné podávat vyšší dávky antibiotik, v opačném případě hrozí poddávkování a nedostatečný léčebný efekt se všemi riziky.

Prevenčí je i omezení lékové polypragmatie. Například je vhodné vyčkat s nasazením statinů či inhibitorů protonové pumpy až po skončení antibiotické léčby, je-li to možné.

Součástí preventivních opatření je i adekvátní hydratace, zvláště při horečkách nebo u starších/rizikových nemocných. V případě podávání antibiotik s vyšším rizikem dysmikrobie (betalaktamy, linkosamidy) preventivní podávání probiotik.

Závěr

Lze doporučit určitá pravidla k minimalizaci renálního poškození:

- Identifikace rizikových pacientů (vyšší věk, nedostatečná hydratace, hypotenze, preexistující onemocnění ledvin, stav po transplantaci ledviny), výběr vhodného léčiva a úprava dávkování v případě preexistujícího chronického onemocnění ledvin. V případě zhoršené renální funkce je třeba respektovat skutečnost, že v případě expozice nefrotoxické substancí stoupá riziko přímého nefrotoxického působení, protože počet funkčních nefronů je snížen. Je-li to možné, měla by být preferována léčiva s nižším rizikem tubulární toxicity a tubulární obstrukce. Naopak výskyt imunologického polékového poškození ledvin se zřejmě při preexistujícím onemocnění ledvin nezvyšuje.
- Omezení doby terapie na nezbytně dlouhou dobu, eliminace lékové polypragmatie (například vysazení statinu po dobu podávání

makrolidů, kritické zhodnocení potřebnosti ostatní medikace – například inhibitorů protonové pumpy).

- Adekvátní profylaktická hydratace (poučení pacienta a rodinných příslušníků).
- Zvážení laboratorní kontroly u rizikových pacientů a při nelepšení stavu nebo dokonce zhoršení obtíží (pokles diurézy, alergický exantém, nevolle, slabost) – minimálně hladina sérového kreatininu a vyšetření moči a sedimentu.
- Včasná reakce na zhoršení renálních funkcí, zamezení opětovné expozici léčivu, které vedlo k projevům lékové toxicity.
- Mezioborová spolupráce (mikrobiolog, případně odborníci z dalších oborů).
- Zodpovědná preskripce, poradenství v lékárně.
- Obavy z antibiotické nefrotoxicity nesmí vést k poddávkování léčiv nebo volbě sice bezpečných, ale v dané situaci neúčinných antibiotik.

LITERATURA

1. Schwarz A, Krause PH, Kunzendorf U, et al. The outcome of acute interstitial nephritis: risk factors for the transition from acute to chronic interstitial nephritis. Clin Nephrol. 2003; 54: 179–190.
2. Singbartl K, Kellum JA. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. Kidney Int. 2012; 81: 819–825.
3. Bonventre JV, Vaidya VS, Schmolander R, et al. Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity. Nat Biotech-

- nol. 2010; 28: 436–440.

4. Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 25. Aufl. Dr. Karow – Eigenverlag, Pulheim 2017.
5. Verbeke F, Lindley E, Van Bortel L, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for the management of blood pressure in non-dialy-

- sis-dependent chronic kidney disease: an endorsement with some caveats for real-life application. Nephrol Dial Transplant. 2014; 29: 490–496.

6. Nyman HA. Renal dosing in high-risk populations. J Infus Nurs. 2015; 38: 210–215.
7. Ma TK, Chow KM, Choy AS, et al. Clinical manifestation of macrolide antibiotic toxicity in CKD and dialysis patients. Clin Kidney J. 2014; 7: 507–512.