

Nefrotoxicita léčiv a možnosti jejího ovlivnění

Jan Vachek

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze
Interní oddělení Klatovské nemocnice, a.s.



Struktura přednášky

- Úvod
- Systematizace nefrotoxického působení
- Diagnostické možnosti
- Terapie AKI
- Nejčastější poléková poškození způsobená antibiotiky a dalšími antiinfektivy
- Možnosti prevence
-

Úvod

- Zdravotní, sociální a ekonomické konsekvence
 - V roce 2012 odhadované náklady v SRN 1,5 miliardy EUR ročně
- Paralela s ICHS („renální angína“, „renální troponin“, „kidney attack“)
- U kriticky nemocných dochází k vzniku AKI různé etiologie až u 60% nemocných
- V intenzivní medicíně se medikace podílí na poškození ledvin cca 20 – 25%
- Problémy s reportováním a epidemiologickými daty
- „AKI – alarm“

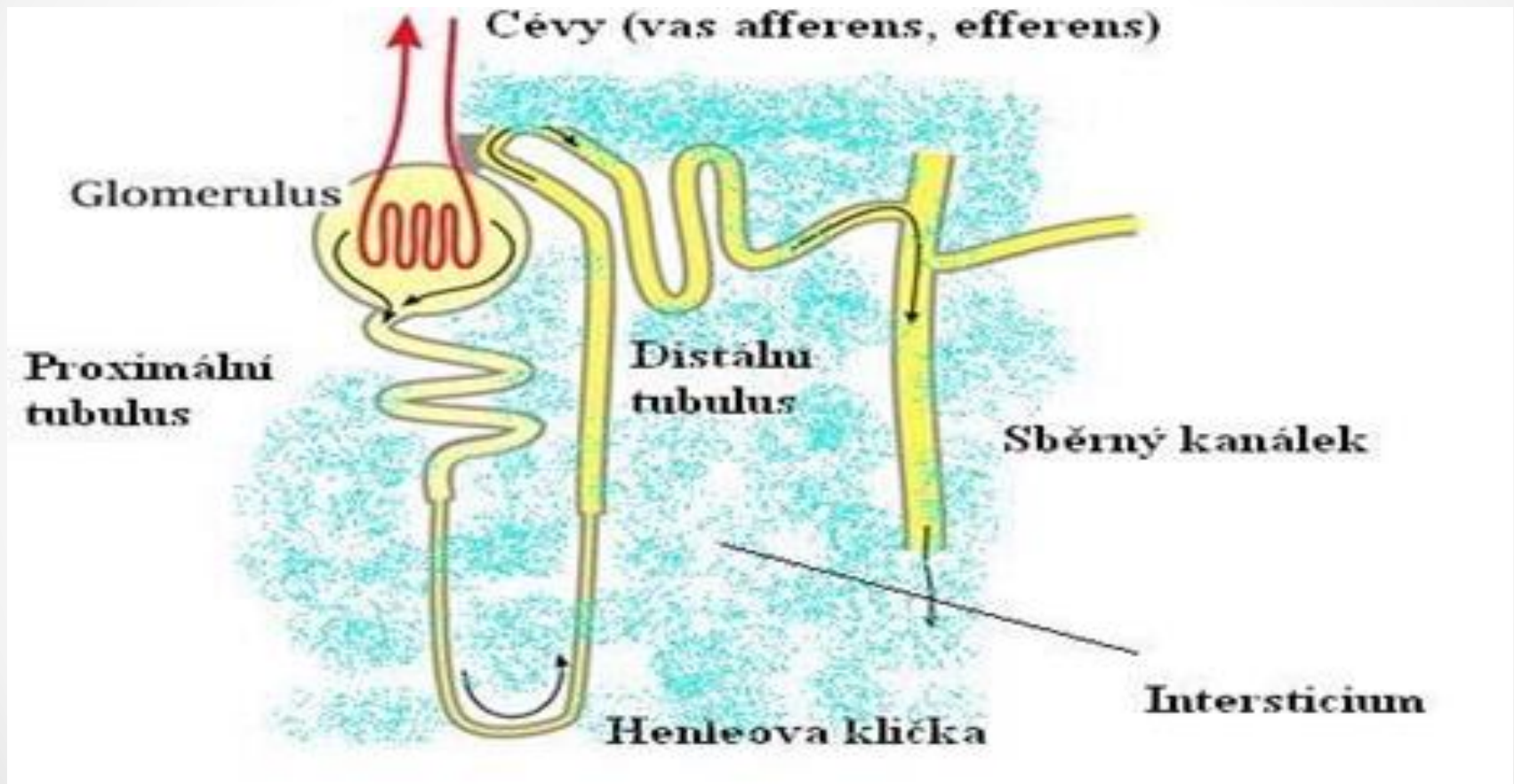
Systematizace nefrotoxických léčiv

- Lokalizace poškození
- Mechanismus nefrotoxického působení
- Klinický syndrom

Systematizace nefrotoxických léčiv

- **Lokalizace poškození a mechanismus nefrotoxického působení**
- Klinický syndrom

Klasifikace dle lokalizace nefrotoxického efektu



Systematizace nefrotoxických léčiv

- Lokalizace poškození a mechanismus nefrotického působení
- **Klinický syndrom**

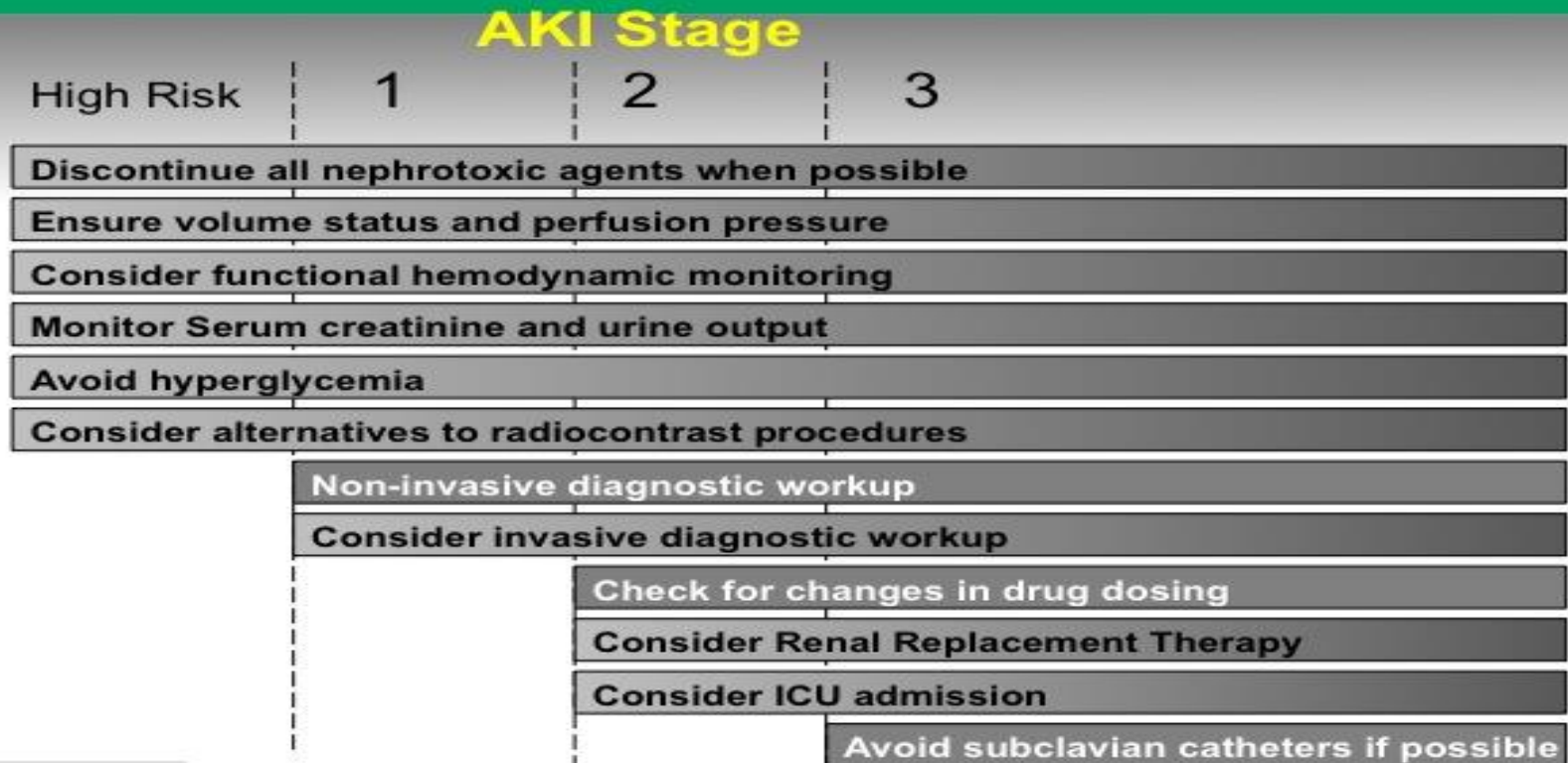
Klinické syndromy nefrotoxického působení

Funkční změny bez nefrotoxického efektu	Kompetice o tubulární sekreci kreatininu
Akutní poškození ledvin	Prerenální Intrarenální Postrenální
Chronické onemocnění ledvin	De novo Acute-on-chronic
Proteinurie	Glomerulární Tubulární
Tubulopatie	Proximální RTA a získaný Fanconiho syndrom Salt-losing-nephritis a ztráty K ⁺ Ztráty Mg ⁺⁺ Renální diabetes insipidus

Diagnostické možnosti

- Anamnéza včetně časových údajů
 - Kompletní FA včetně volně prodejných léčiv a výživových doplňků
- Kompletní interní vyšetření a zhodnocení rizikových faktorů
 - DM, ateroskleróza, srdeční selhání, šok, infekce, retence močová, ...
- Sérový kreatinin (minimálně 1x denně)
- Hodinová (6-, 12-, 24-hod.) diuréza
- Markery glomerulárního a tubulárního poškození
- Furosemidový test
 - reakce na furosemid vyžaduje splnění více předpokladů – adekvátní glomerulární filtrace, funkčního proximálního tubulu a funkční vzestupné raménko Henleovy kličky.
- Renální biopsie

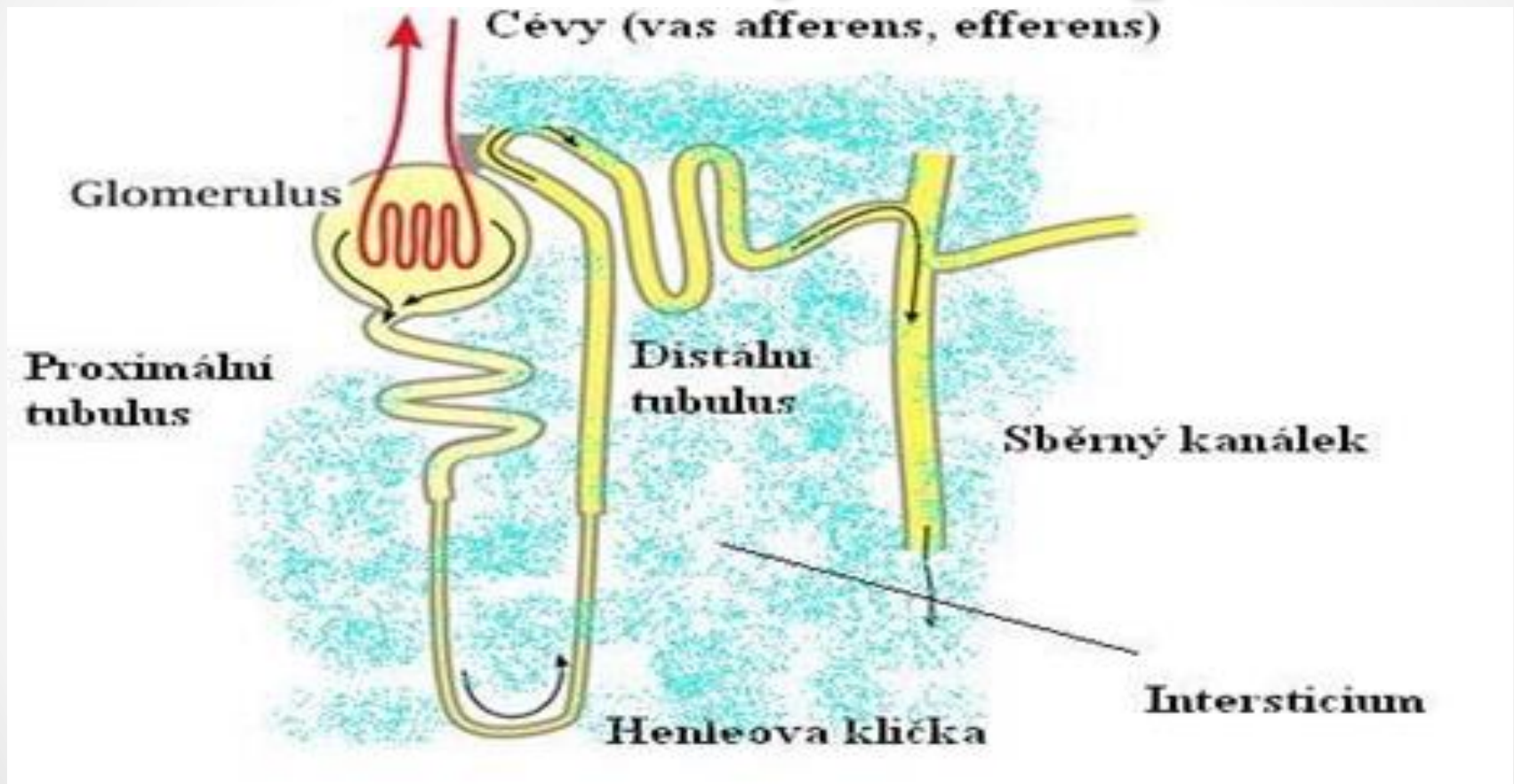
Monitorace a terapie



Kidney Disease: Improving Global Outcomes

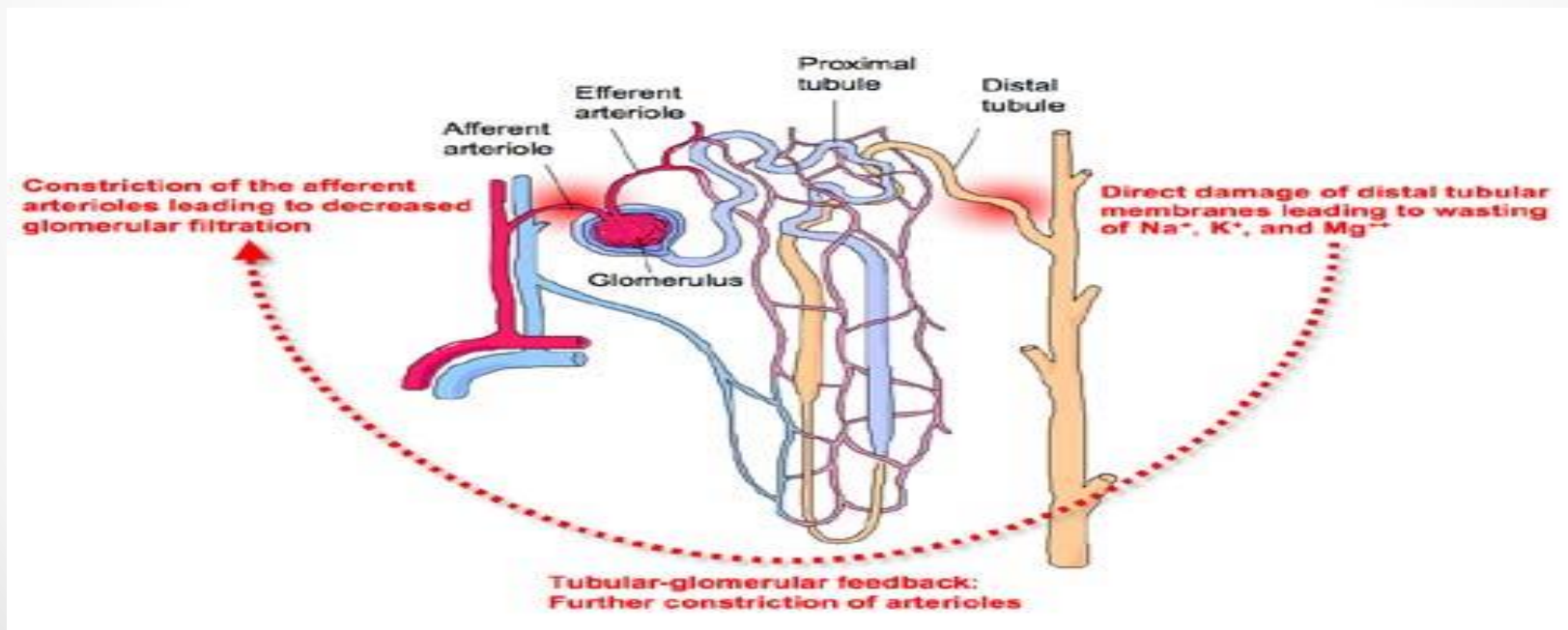
WWW.KDIGO.ORG

Poškození ledvin po ATB ... téměř vždy komplexní



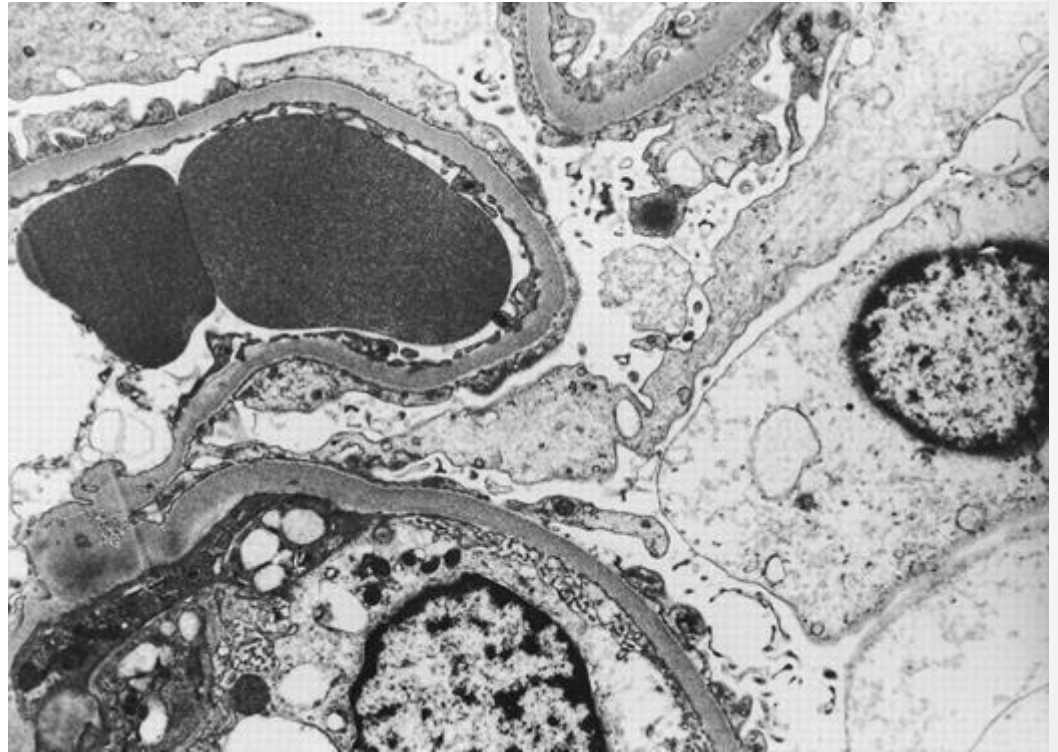
Cévní poškození

- Amfotericin B
- Jiné substance: takrolimus, NSA, ACE-I



Glomerulární poruchy

- Rifampicin
- Sulfonamidy



Funkční tubulární poruchy

- Trimethoprim
- Cotrimoxazol
- (jiné substance: ranitidin X acetylcystein)

Projevuje se obvykle reverzibilním izolovaným vzestupem sérového kreatininu v časové souvislosti s nasazením léčby.

Tubulotoxické poškození

- Virostatika
- Aminoglykosidy
- Amfotericin B
- Vankomycin
- Jiné substance: NSA, lithium, HAES, jódové KL

Projevuje se obvykle snížením glomerulární filtrace (elevací sérového kreatininu), mírnou proteinurií, tubulárních funkcí a odchylkami v mineralogramu.

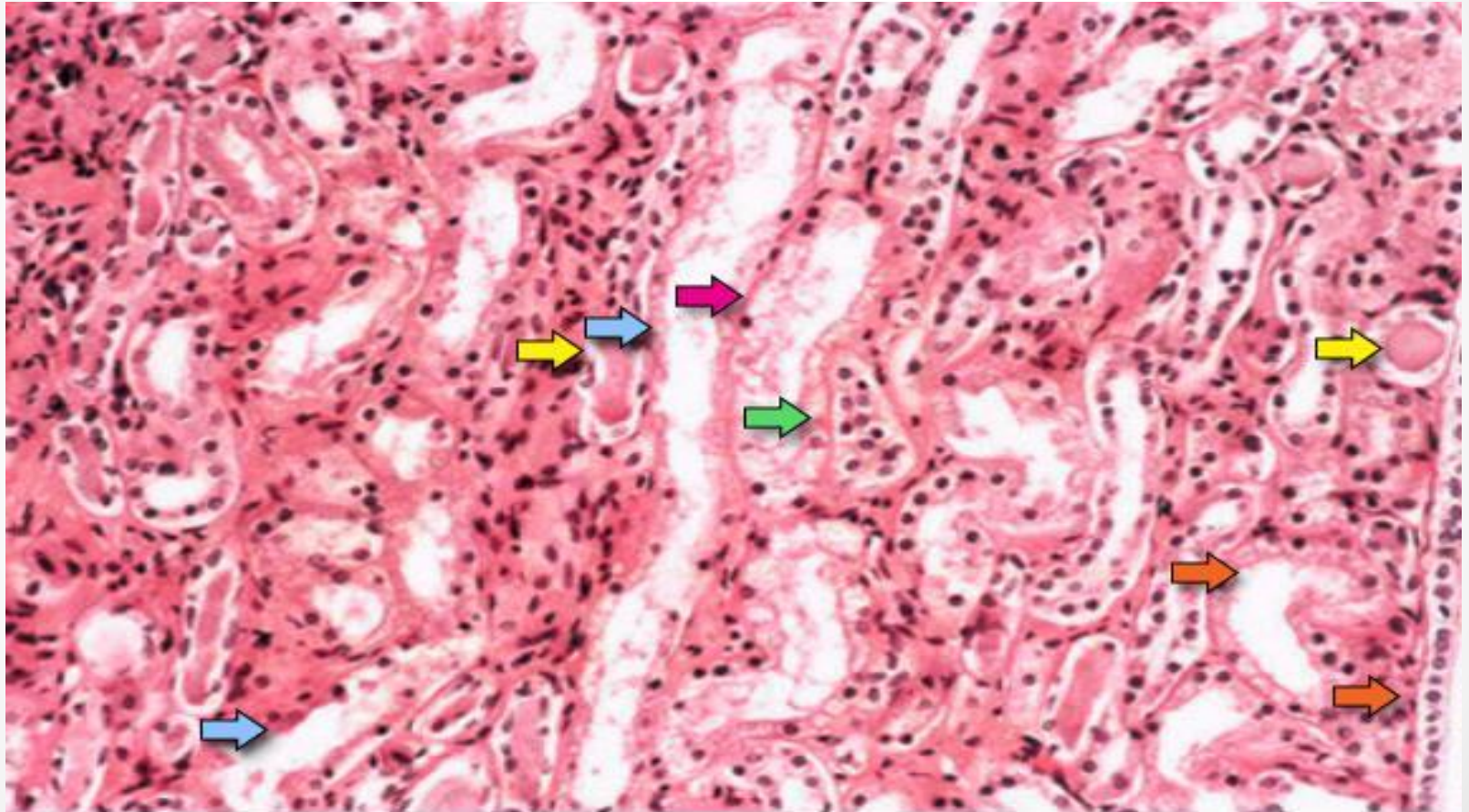
Tubuloobstruktivní poškození

- Aciclovir
- Cotrimoxazol
- Ciprofloxacin

Jiné substance: statiny, cytostatika (tumor lysis sy), orlistat, fosfátová projímadla, vitamín C

Projevuje se obvykle snížením glomerulární filtrace (elevací sérového kreatininu), mírnou proteinurií, poruchou tubulárních funkcí, odchylkami v mineralogramu a krystalurií.

Tubuloobstruktivní poškození



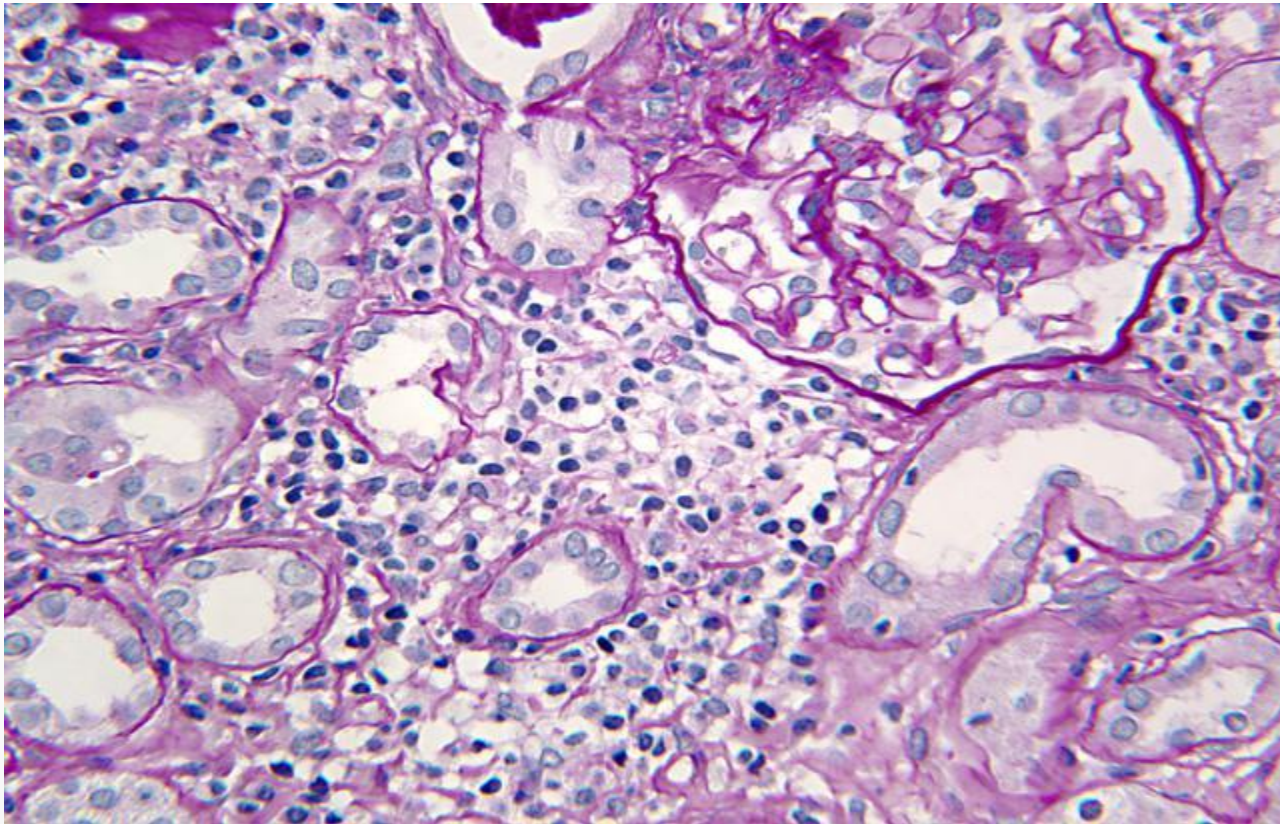
Tubulointersticiální postižení

- Aciclovir
- Betalaktamy
- Rifampicin
- Sulfonamidy
- Ciprofloxacin

Jiné substance: všechny léky schopné způsobit alergickou reakci (PPI, diuretika, NSA, allopurinol)

Jde o následek hypersenzitivní reakce mediované T-lymfocyty. Histologie: obraz intersticiální nefritidy s lymfocytárními infiltráty. Při vyšetření moči a sedimentu bývá přítomna leukocyturie s převahou eozinofilů a mírná proteinurie.

Tubulointersticiální postižení



Dif.dg. renálního postižení

- Pro klinickou praxi je relevantní především odlišení toxické akutní tubulární nekrózy a akutní alergické intersticiální nefritidy.
- **alergická intersticiální nefritida** - obtížně predikovatelná, výskyt se zřejmě při preexistujícím onemocnění ledvin nezvyšuje.
- **Akutní tubulární nekróza** – při preexistujícím zhoršení renálních funkcí riziko přímého nefrotoxického působení stoupá, protože počet funkčních nefronů je snížen. Dávku léčiva je nutné v takovém případě upravit.

Postrenální postižení

- Anticholinergní léčiva (retence)
- Opioidy
- Cyklofosfamid – hemorrhagická cystitida

Možnosti prevence renálního postižení

- identifikovat rizikové pacienty
- výběr vhodného léčiva, respektovat úroveň renálních funkcí úpravou dávky
- pozor na poddávkování
- pozor na zbytečné prodloužení terapie
- potřeba mezioborové spolupráce ve složitějších případech
- využívání programů jako např. antibiotic stewardship
- adekvátní profylaktická hydratace
- pravidelné klinické i laboratorní kontroly (stav hemodynamiky, sérový kreatinin, moč a sediment, diuréza, TDM s včasnou reakcí na známky renálního inzultu)

