

## **MODERNÍ FARMAKOTERAPIE V NEFROLOGII**

Kniha byla vydána za laskavé podpory společností:



GENERÁLNÍ SPONZOR

abbvie



**AMGEN**

**SANDOZ** A Novartis  
Division

EBM Partner a.s.

**Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FASN,  
MUDr. Jan Vachek  
a kolektiv**

# **MODERNÍ FARMAKOTERAPIE V NEFROLOGII**

## DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autoři i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

*Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.*

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřipustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

© Vladimír Tesař, Jan Vachek, 2018

© Maxdorf, 2018

Illustrations © Maxdorf, 2018

Cover layout © Maxdorf, 2018

Cover photo (left to right) © iStockphoto.com / HYWARDS, © iStockphoto.com / scanrail, © iStockphoto.com / monsiti

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Odpovědný redaktor: **Ing. Veronika Pátková**

Odborná a jazyková redakce: **Martina Špičková**

Ilustrace v textu: **Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D., Mgr. Veronika Mrázová**

Ilustrace v příloze: **MUDr. Jan Hugo**

Obálka: **MUDr. Jan Hugo**

Sazba: **Blanka Filounková**

Tisk: Books Print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

**ISBN 978-80-7345-598-9**

## HLAVNÍ AUTOŘI

- Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FASN, Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha
- MUDr. Jan Vachek, Interní odd. Nemocnice Klatovy a.s.; Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

## KOLEKTIV SPOLUAUTORŮ

- MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D., Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha
- Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D., I. interní klinika LF UK a FN Plzeň
- Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D., Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha
- Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc., Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha
- MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha
- Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc., Klinika nefrologie, Transplantační centrum, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha
- MUDr. PhDr. Oskar Zakiyanov, Ph.D., Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha
- Doc. MUDr. Milada Zemanová, Ph.D., Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

## RECENZENT

- Prof. MUDr. Václav Monhart, CSc., Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha; Nefrologická a interní ambulance Synlab Czech s.r.o., Praha

# OBSAH

<b>1</b>	<b>Léčba infekcí močových cest a tubulointersticiálních nefritid</b> . . . . .	11
1.1	Infekce močových cest . . . . .	11
1.2	Tubulointersticiální nefritidy . . . . .	21
<b>2</b>	<b>Léčba renální a renovaskulární hypertenze</b> . . . . .	24
<b>3</b>	<b>Diabetické onemocnění ledvin</b> . . . . .	45
<b>4</b>	<b>Dědičná onemocnění ledvin</b> . . . . .	54
4.1	Polycystická choroba ledvin autozomálně dominantního typu. . . . .	54
4.2	Alportův syndrom . . . . .	66
4.3	Fabryho choroba . . . . .	67
<b>5</b>	<b>Imunosupresivní a biologická léčba glomerulonefritid</b> . . . . .	70
5.1	Přehled imunosupresivní a biologické terapie užívané v léčbě glomerulonefritid . . . . .	72
5.2	Jednotlivé glomerulonefritidy . . . . .	73
<b>6</b>	<b>Nechirurgická léčba nefrolitiázy</b> . . . . .	95
<b>7</b>	<b>Léčba nádorů ledvin</b> . . . . .	102
<b>8</b>	<b>Progrese renální insuficience a možnosti jejího ovlivnění</b> . . . . .	119
<b>9</b>	<b>Farmakoterapie akutního selhání ledvin</b> . . . . .	136
<b>10</b>	<b>Hypolipidemická léčba u pacientů s chronickým onemocněním ledvin</b> . . . . .	151
10.1	Kardiovaskulární riziko a kardiovaskulární onemocnění u pacientů s chronickou renální insuficiencí a chronickým selháním ledvin . . . . .	151
10.2	Dyslipidemie u pacientů s chronickou renální insuficiencí a chronickým selháním ledvin. . . . .	152
10.3	Snížení sérového cholesterolu statiny a pokles kardiovaskulárního rizika v běžné populaci . . . . .	152
10.4	Ovlivnění sérového cholesterolu a kardiovaskulárního rizika v běžné populaci dalšími hypolipidemiky . . . . .	154
10.5	Snížení sérového cholesterolu a kardiovaskulární riziko u pacientů se sníženou funkcí ledvin. . . . .	157
10.6	Vliv statinů na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu u pacientů s chronickým selháním ledvin a chronickou renální insuficiencí . . . . .	159

10.7	Studie SHARP – největší randomizovaná kontrolovaná studie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin . . . . .	162
10.8	Vliv statinů na progresi chronické renální insuficience. . . . .	165
10.9	Další hypolipidemika u pacientů s chronickým onemocněním ledvin . . . . .	166
<b>11</b>	<b>Farmakoterapie onemocnění ledvin v období gravidity . . . . .</b>	<b>171</b>
11.1	Fyziologické změny v graviditě. . . . .	171
11.2	Dialýza a těhotenství . . . . .	172
11.3	Transplantace ledviny a těhotenství . . . . .	173
11.4	Prekoncepční péče . . . . .	173
11.5	Arteriální hypertenze a těhotenství . . . . .	174
11.6	Preeklampsie a těhotenství. . . . .	176
11.7	Infekce močových cest u těhotných žen. . . . .	176
<b>12</b>	<b>Léčba renální anemie. . . . .</b>	<b>179</b>
<b>13</b>	<b>Kostní a minerálová nemoc při chronickém onemocnění ledvin (CKD-MBD) . . . . .</b>	<b>194</b>
<b>14</b>	<b>Léčba dalších komplikací chronického onemocnění ledvin . . . . .</b>	<b>205</b>
14.1	Arteriální hypertenze . . . . .	206
14.2	Porucha metabolismu lipoproteinů . . . . .	207
14.3	Poruchy srdečního rytmu a náhlá srdeční smrt. . . . .	208
14.4	Onemocnění srdečních chlopní . . . . .	208
14.5	Onemocnění perikardu . . . . .	209
14.6	Ischemická choroba dolních končetin. . . . .	209
14.7	Kalcifikující uremická arteriopathie . . . . .	209
14.8	Poruchy imunitní odpovědi. . . . .	210
14.9	Chronická metabolická acidóza . . . . .	210
14.10	Poruchy sexuálních funkcí . . . . .	211
<b>15</b>	<b>Farmakoterapie po transplantaci ledviny. . . . .</b>	<b>214</b>
15.1	Imunosupresivní režimy . . . . .	214
15.2	Klasifikace imunosupresivních preparátů . . . . .	216
15.3	Biologická léčba . . . . .	221
15.4	Principy léčby infekcí po transplantaci ledviny . . . . .	228

<b>16</b>	<b>Farmakoterapie při snížené funkci ledvin</b> . . . . .	234
16.1	Změny ve farmakokinetice léčiv . . . . .	234
16.2	Dávkování léčiv u nemocných s onemocněním ledvin . . . . .	236
16.3	Farmakoterapie u pacientů léčených intermitentními hemoeliminačními metodami . . . . .	239
16.4	Farmakoterapie u pacientů léčených kontinuálními náhradami funkce ledvin . . . . .	240
16.5	Farmakoterapie u pacientů léčených peritoneální dialýzou . . . . .	240
<b>17</b>	<b>Farmakoeconomika v nefrologii</b> . . . . .	245
	<b>PŘEHLED POUŽITÝCH ZKRATEK</b> . . . . .	249
	<b>SEZNAM ILUSTRACÍ</b> . . . . .	253
	<b>PŘÍLOHA – MOLEKULÁRNÍ MECHANISMY ÚČINKU</b> <b>vybraných látek užívaných v léčbě chorob ledvin</b> . . . . .	255
	<b>LÉKOVÁ PŘÍLOHA</b> . . . . .	299
	<b>REJSTŘÍK</b> . . . . .	349



# 1 LÉČBA INFEKČÍ MOČOVÝCH CEST A TUBULOINTERSTICIÁLNÍCH NEFRITID

Jana Reiterová

## 1.1 INFEKCE MOČOVÝCH CEST

### KLINICKÉ REPETITORIUM

Infekce močových cest (IMC) patří spolu s infekcemi horních cest dýchacích k nejčastějším infekčním komplikacím. Často vyžadují předpis antimikrobiálních léků a pracovní neschopnost. Jedná se o soubor klinických příznaků doprovázený významným počtem bakterií v moči a zmnožením leukocytů v moči.

V novorozeneckém věku se IMC vyskytují častěji u chlapců, kde jsou většinou způsobeny vývojovou anomálií, nejčastěji vezikoureterálním refluxem (VUR). V předškolním věku stoupá výskyt cystitid u děvčat. U mladých sexuálně aktivních žen se vyskytuje 0,5 cystitid/osobu/rok. Po 60. roce se výskyt IMC mezi ženami a muži vyrovnává.

Mezi klinické příznaky IMC v podobě cystitidy patří **dysurie** (nepříjemná až bolestivá mikce), **polakisurie** (zvýšená frekvence močení), **nykturie** (častější močení v noci), **bolest** v oblasti močového měchýře suprapubicky. Při infekcích dolních močových cest mohou být subfebrilie. U akutní pyelonefritidy se většinou vyskytuje horečka nad 38 °C, bolesti v bedrech (jednostranně nebo oboustranně), často doprovázené nauzeou a zvracením. Na začátku mohou být příznaky cystitidy. V nejtěžších případech může dojít k rozvoji sepse a šokového stavu s multiorgánovým selháním.

K rychlé diagnostice je možné použít testy s ponornými proužky, které však nejsou 100% senzitivní a specifické. Konečná diagnóza je stanovena zjištěním přítomnosti signifikantní bakteriurie, tj.  $\geq 10^5$  mikrobů/ml moči. U gravidních žen, malých dětí, mužů a u nozokomiálních infekcí je signifikantní bakteriurie  $\geq 10^4$  mikrobů/ml moči. Při jednorázové katetrizaci je signifikantní počet  $10^3$  v 1 ml moči, u vzorku ze suprapubické punkce je významný jakýkoliv počet bakterií. Důležité je současné zjištění citlivosti k antimikrobiálním preparátům, nejlépe i s minimální inhibiční koncentrací.

Ze zobrazovacích metod je nejdostupnější ultrasonografické vyšetření ledvin a močového měchýře. Jeho provedení se doporučuje k vyloučení obstrukce močových cest i k posouzení ledvinových cyst, urolitiázy, k zobrazení močového měchýře a prostaty. Při nejasných nálezech v oblasti kalichopánvičkového systému se používá kontrastní látka při vylučovací urografii nebo CT vyšetření s vylučovací fází. Provádí se většinou až s určitým časovým odstupem po akutní pyelonefritidě u rizikových pacientů k posouzení vezikoureterálního refluxu. Použití kontrastní látky se lze vyhnout při scintigrafických

metodách. Jizvy na ledvinách po akutních pyelonefritidách nejlépe posoudí statická scintigrafie ledvin. Výpočetní tomografie (CT) slouží k objasnění abscesů ledvin, nejasných cystických a jiných útvarů ledvin. Urologické vyšetření (např. cystoskopie, kalibrace uretry, urodynamické vyšetření) je indikováno u komplikovaných IMC.

## KLASIFIKACE

Podle lokalizace se IMC dělí na **infekce dolního** (uretritida, cystitida, prostatitida) a **horního močového traktu** (záněty ledvin a okolí – pyelonefritida, intra-, peri-, pararenální absces). Podle rychlosti vývoje klinických příznaků se dělí na **akutní, chronické a recidivující IMC**. Recidivující IMC jsou definovány jako tři a více IMC za rok. U recidivujících IMC se rozlišuje **relaps** (infekce stejným patogenem do 3 týdnů) a **reinfeke** (infekce odlišným kmenem do 10 dnů). IMC recidivují nejčastěji do 3 měsíců od první ataky, většinou se jedná o reinfekce. Recidivující a chronické IMC mohou vést k poškození tkáně močového měchýře, při infekcích horních močových cest dochází k jizvení v ledvinách, s následným zhoršením renálních funkcí.

Podle vyvolávajícího agens se IMC dělí na nespecifické, které jsou nejčastěji způsobeny enterobakteriemi, především *Escherichia coli*, dále k specifické bakteriální IMC (mykobakterie) a atypické IMC (prvoci, plísňe, viry). Komplikované IMC jsou nejčastěji vyvolány *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella* spp. Chronické IMC jsou často způsobeny *Proteus mirabilis*. Nejpraktičtější se zdá dělení IMC dle Hootona (tab. 1.1).

K průniku do močového traktu dochází nejčastěji ascendentní cestou z uretry, dále mohou uropatogeny přecházet přes uretery do ledvin. Vznik infekce nejčastěji enterobakteriemi proto souvisí s kolonizací uretry, periuretrální oblasti a vaginy. U mužů mohou bakterie pocházet z kolonizovaného prepucia a prostaty. Méně častý je přenos hematogenní, lymfatický nebo přímé šíření ze střeva. Rozvoj IMC závisí jak na obranných mechanismech hostitele a faktorech jeho zvýšené vnímavosti, tak na druhé straně na faktorech virulence mikroorganismů.

■ **Tabulka 1.1** Rozdělení infekcí močových cest

- Akutní nekomplikovaná cystitida mladých žen
- Rekurující akutní nekomplikovaná cystitida u mladých žen
- Akutní nekomplikovaná pyelonefritida u mladých žen
- Akutní nekomplikovaná cystitida u mužů, starých nemocných, těhotných, po recentní instrumentaci v močových cestách, po recentní antibiotické léčbě, při symptomech IMC trvajících nad 10 dní, při diabetes mellitus
- Komplikované infekce močového traktu: obstrukce (např. urolitiáza, tumory, uretrální striktura, divertikly močového měchýře, cysty ledvin, močová píštěl, ileální kondukt), funkční abnormality (VUR, neurogení měchýř), jiné (např. selhání ledvin, transplantace, imunosuprese)
- Asymptomatická bakteriurie

Dále je nutné zmínit **tuberkulózu ledvin**. Urogenitální forma tuberkulózy je druhá nejčastější po formě plicní. Tuberkulózu u lidí vyvolávají nejčastěji *Mycobacterium tuberculosis* a *M. bovis*. Typickým močovým nálezem je opakovaný nález sterilní leukocyturie, může být přítomna erytrocyturie. Klinicky se projevuje dysuriemi, někdy i bolestmi v bedrech a kolikou, u části pacientů mohou být celkové příznaky jako únava, noční pocení, hubnutí, subfebrilie. Štíhlé tyčky mykobakterií lze pozorovat mikroskopicky v moči, při menším množství po PCR namnožení nebo kultivaci v systému Bactec (radiometrická technika) za 7–14 dnů. Klasická kultivace trvá 6 týdnů. Na RTG bývají kalcifikace a dilatace, nepravidelnosti kalichů. Může dojít i ke striktně distálních močových cest. Nutné jsou kontroly renálních funkcí.

**Mykotické infekce ledvin** mohou být vzácně způsobeny primárními patogeny, jako je *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*. K infekci ledvin dochází většinou při diseminaci. Většina mykotických infekcí ledvin je oportunních, postihují oslabené jedince, jako jsou pacienti na imunosupresi, diabetici, pacienti s nádorovým onemocněním. Akutní diseminovaná kandidóza postihuje nejčastěji ledviny.

Nejdůležitějším **parazitárním onemocněním** ledvin a močových cest je schistosomóza. Močová schistosomóza je způsobena *Schistosoma haematobium*. Vyskytuje se v Africe, na Madagaskaru a Blízkém východě v kontaminované vodě. Diagnosticky lze v moči zachytit vajíčka. Dochází k postižení dolních močových cest a reprodukčních orgánů. Imunologickými mechanismy může dojít i k poškození glomerulů ledvin cirkulujícími imunokomplexy.

## LÉČBA

### CÍLE A STRATEGIE LÉČBY

Cílem léčby IMC je eliminace infekčního agens z moči a tkání urogenitálního traktu pomocí antibiotik. V případě infekcí dolních močových cest jsou voleny bakteriostatické přípravky, zastavující růst a množení bakterií. Baktericidní antibiotika patogeny usmrcují, mají rychlejší nástup účinku, a proto jsou první volbou u horních IMC. Součástí léčby IMC je pitný režim, podávání spasmolytik a antipyretik k zmírnění symptomů

## Praktický postup léčby, terapie u různých typů nemoci

### ■ Nekomplikované infekce močových cest

#### AKUTNÍ NEKOMPLIKOVANÁ CYSTITIDA

Nejčastěji jsou postiženy mladé dívky a ženy, sexuálně aktivní. Jedná se o infekci postihující pouze povrch sliznice močového měchýře, nejčastěji způsobenou *Escherichia coli*. U mladých dívek bývá často infekčním agens i *Staphylococcus saprophyticus*. Léčí se pouze symptomatické IMC.

■ Tabulka 1.2 Terapeutické možnosti nekomplikované IMC

Etiologie	Akutní cystitida – ATB volba	Akutní pyelonefritida – ATB volba
<i>Escherichia coli</i>	nitrofurantoin trimethoprim-sulfamethoxazol kotrimoxazol	amoxicilin amoxicilin/klavulanát cefalosporiny 2. generace
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	nitrofurantoin	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	amoxicilin/klavulanát	amoxicilin/klavulanát cefalosporiny 2. generace
<i>Enterococcus</i> spp.	amoxicilin	amoxicilin
<i>Proteus mirabilis</i>		fluorochinolony
<i>Enterobacter</i> sp.		fluorochinolony

Nejčastěji se při první IMC k empirické léčbě používá **nitrofurantoin** (tab. 1.2) v dávce 100 mg po 8–12 hodinách po dobu 5–7 dnů. Většina koliformních kmenů, ale i gram pozitivní koky a velká část gram negativních bakterií jsou na nitrofurantoin citlivé. Neúčinný je na protea, klebsiely a některé enterobakterie.

Další možností je podávání **trimethoprimu** v dávce 200 mg po 12 hodinách 3–5 dnů nebo v kombinaci se sulfamethoxazolem (**kotrimoxazol**, **Biseptol**). V případě alergií nebo nesnášenlivosti lze podat i chinolony na 3 dny po 12 hodinách (**ciprofloxacín 250 mg**, **ofloxacin 200 mg**).

Kultivační vyšetření moči se při první nekomplikované cystitidě neprovádí. Kultivace moči se provádí u časných recidiv IMC, perzistujících nebo atypických symptomů, u mužů a dětí.

U *Klebsiella pneumoniae* a protea se podává amoxicilin/klavulanát a u enterokoků amoxicilin většinou týden.

#### AKUTNÍ URETRÁLNÍ SYNDROM (SYNDROM BOLESTIVÉ PÁNVE)

Původcem bývají nejčastěji *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma* spp., *Trichomonas vaginalis*, které jsou sexuálně přenosné. Nejčastěji se léčí **makrolidy** (**roxithromycin 1 g**, **azithromycin 1 g**), které se podávají 1× denně 3 dny. U chlamydií se začíná většinou **doxycyklinem** 100 mg 2× denně na 21 dnů. Alternativou může být ofloxacin na 7 dnů 2× denně. U trichomonádové infekce se podává metronidazol. Musí se přeléčit oba partneři. K recidivám uretritidy s cystitidou přispívá u žen bakteriální vaginóza. V poševní flóře chybí *Lactobacillus* a a přerůstá *Gardnerella vaginalis*. V případě oslabení se může rozvinout kvasinková vulvovaginítida.

V případě recidivujících IMC je na místě vyšetření na sexuálně přenosné bakterie a gynekologické vyšetření.

#### AKUTNÍ NEKOMPLIKOVANÁ PYELONEFRITIDA

Původcem je nejčastěji *E. coli* nebo jiné enterobakterie či enterokoky.

Pokud pacient nezvrací, je možná léčba perorálními antibiotiky doma. U klinicky závažných stavů je nutná hospitalizace a parenterální léčba antibiotiky s hydratací. Léčba se zahajuje antibiotiky empiricky, před zahájením léčby by však mělo být provedeno vyšetření moči chemicky, sedimentu a kultivačně. U závažnějších stavů by mělo být provedeno i vyšetření kreatininu a CRP, krevního obrazu, hemokultur a ultrasonografické vyšetření k vyloučení obstrukční uropatie.

V empirické léčbě se nejčastěji začíná **amoxicilinem s klavulanovou kyselinou, event. ampicilin/sulbaktam** nebo **cefalosporiny 2. generace**. Chinolony se z důvodu narůstající rezistence nepoužívají v první volbě. Antibiotika se většinou podávají 10–14 dnů. Pokud se léčba nezdá do 48 hodin účinná, je nutno antibiotika cíleně upravit dle výsledků kultivace.

### ■ Komplikované infekce močového traktu

Komplikované IMC se objevují u pacientů se strukturálními nebo funkčními abnormitami v močovém nebo pohlavním ústrojí a u imunosuprimovaných pacientů (tab. 1.3). Často lze zjistit až během průběhu IMC, že se jedná o komplikovanou IMC.

Příznaky jsou obdobné jako u nekomplikovaných IMC. Už podezření na komplikovanou IMC (rekurující IMC hlavně u postmenopauzálních žen, u mužů, těžká urosepse) by mělo vést ke snaze specifikovat rizikový faktor pro vznik zánětu a odstranit ho.

Patogeny komplikované IMC jsou rozmanitější, *Escherichia coli* je sice nejčastější, ale časté jsou i gramnegativní bakterie jako *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter*, *Enterobacter*. U pacientů s urologickými abnormitami jsou běžné i ureázu produkující bakterie jako *Proteus mirabilis*, *Providentia stuartii*, *Morganella morganii*. Enterokoky a stafylokoky jsou často přítomny u asymptomatických

■ Tabulka 1.3 Rizikové faktory pro vznik komplikované IMC

Obstrukce	Instrumentace	Funkční postižení	Metabolické a jiné abnormity	Imunosuprese
striktura uretry a ureteru	zavedený uretrální katétr	neurogenní měchýř	nefrokalcinóza	glomerulonefritidy, autoimunitní onemocnění
nádory urogenitálního traktu	intermitentní katetrizace	VUR	polycystóza ledvin	transplantace ledviny
urolitiáza, divertikly	ureterální stent	ileální konduit	selhání ledvin	
obstrukce kalichopánvičkového přechodu	nefrostomie			
cysty ledvin	urologické výkony			
vrozené anomálie				

■ **Tabulka 1.4** Další vyšetření u recidivujících IMC

- Kultivace moči po vycévkování
- Výtěr z pochvy, uretry, prostatický sekret (partner)
- Uroflowmetrie
- Postmikční reziduum
- Kalibrace uretry u žen
- PCR moči –původci STD: ureaplasma, mykoplasma, chlamydie
- USG ledvin a plného moč. měchýře
- CT nebo min. nativní nefrogram
- Cytologie, cystoskopie, IVU (mikroskopická hematurie)
- Mikční uretrocystografie – striktura
- Cystografie – VUR
- Urodynamické vyšetření

pacientů. U pacientů imunitně oslabených či s diabetem mohou být častěji izolovány *Candida* spp.

Celosvětově stoupá počet multirezistentních bakterií *E. coli*, klebsiel, pseudomonád a dalších. Roste rezistence především proti první linii perorálních preparátů užívaných u běžných IMC, jako např. proti ampicilinu, trimethoprim/sulfamethoxazolu, ciprofloxacinu. Na každém pracovišti by měla být sledována variabilita rezistence bakterií. K rizikovým faktorům vzniku rezistence patří recentní hospitalizace, nedávná antimikrobiální terapie, imunosupresivní léčba. Čím závažnější je klinický stav, tím větší je riziko, že patogenem je multirezistentní bakterie.

U recidivujících IMC by se měla provést následující vyšetření (tab. 1.4).

## Léčba ve speciálních situacích

■ **Asymptomatická IMC**

Léčba asymptomatické bakteriurie (ABU) přináší riziko reinfekcí rezistentními bakteriemi a řadu možných vedlejších účinků používaných léků. Nepřináší žádnou výhodu.

Prevalence bakteriurie u chronicky zavedeného močového katétru dosahuje 100%. U neurogenního močového měchýře s intermitentní katetrizací je to až 40%.

■ **Akutní komplikovaná cystitida**

Kromě uvedených rizikových faktorů (viz tab. 1.3) je rizikový i věk (staří pacienti, děti) a pohlaví (muži). Léčba se opět zahajuje empiricky nitrofurantoinem 7 dnů, u mužů a recidivujících infekcí až 14 dnů. Vždy je ale nutné odeslat moč na kulturační vyšetření a ke zjištění minimální inhibiční koncentrace. Na základě výsledku kulturačního vyšetření se pak volí cílená léčba.

■ **Tabulka 1.5** Možnosti léčby komplikované pyelonefritidy dle infekčního agens

Etiologie	Cílená léčba
ESBL pozitivní enterobakterie	karbapenemy (meropenem, imipenem, ertapenem) ± aminoglykosidy
AmpC pozitivní enterobakterie	cefepim, karbapenemy ± aminoglykosidy
<i>E. faecalis</i>	ampicilin ± gentamicin
<i>E. faecium</i>	vankomycin

ESBL – beta-laktamázy širokého spektra

### ■ Akutní komplikovaná a recidivující pyelonefritida

Kromě klasických příznaků mívá často těžší klinický průběh s bolestmi břicha, zvracením, celkovou alterací stavu a vyžaduje hospitalizaci. Někdy mohou být přítomny i příznaky komplikací, např. kolikovitě bolesti při urolitiáze. Průběh bývá protrahovaný, zodpovědnými patogeny jsou častěji rezistentní bakterie.

Doporučení pro empirickou léčbu jsou obtížná, důležitá je konzultace s místním antibiologickým střediskem, které zohlední jak mikroby daného pracoviště, tak nálezy pacienta. Často opět začínáme s amoxicilinem s kyselinou klavulanovou, event. ampicilin/sulbaktam nebo cefalosporiny 2. generace. U pacientů s celkovou alterací stavu se často začíná s antibiotickou kombinací cefalosporiny 3. či 4. generace (nebo piperacilin/tazobaktam) s aminoglykosidy. U pacientů s rizikem multirezistentních tyčků (pozitivní předchozí kultivace, nedávná hospitalizace, podávání antibiotik) je možné po konzultaci s antibiologickým střediskem započít léčbu i karbapenemy, event. s aminoglykosidy (tab. 1.5). Doba léčby je většinou minimálně 2 týdny. V případě nedostatečného efektu antibiotik do 72 h musíme vyloučit absces (nutná drenáž), močovou obstrukci CT vyšetřením.

Za 2–4 týdny po komplikované IMC je doporučováno provést kontrolní kultivační vyšetření moči. V případě častých rekurencí IMC a nemožnosti odstranění příčiny je možné výjimečně podávat efektivní malou dávku antibiotik, většinou na noc, po dobu několika měsíců (výjimečně i roky).

### ■ Pacienti s uretrálními katétry, ureterálním stenty a nefrostomiemi

Na cizích materiálech se rychle vytváří tzv. biofilm, kde se množí ureázu produkující bakterie jako *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* nebo *Providentia* spp. Antibiotika do biofilmu pronikají nedostatečně, proto je lepší cizí materiály před započátkem léčby vyměnit nebo odstranit, jinak dochází k relapsům infekcí a vzniku rezistentních kmenů mikroorganismů.

Zavedení katétrů a stentů by mělo být samozřejmě sterilní a prováděno pouze v jasných indikacích, na co nejkratší dobu. I u těchto pacientů se léčí pouze symptomatické IMC. Podávání antibiotik se doporučuje jen v případech invazivních výkonů na močových cestách, nejčastěji v případě výměny katétrů a stentů (tab. 1.6).

■ **Tabulka 1.6** Výměna derivačních katétrů

výměna permanentního močového katétru	4–5 týdnů
výměna nefrostomie	6 měsíců
výměna stentu	dle výrobce – 3, 6, 12 měsíců
výměna epicystostomie	3 měsíce
výměna PMK epicystostomie	5–6 týdnů

■ **Infekce močových cest v těhotenství**

Bakteriurie u těhotných se vyšetřuje mezi 12. a 16. týdnem těhotenství, kdy se vyskytuje nejčastěji. V těhotenství se doporučuje přeléčení, protože neléčená bakteriurie má vztah k předčasnému porodu. Asi 20 % žen s asymptomatickou bakteriurií vyvine v těhotenství akutní pyelonefritidu.

Akutní cystitida postihuje asi 2 % těhotných, častěji má komplikovanější průběh. Může být komplikována rozvojem pyelonefritidy s horečkami, zvracením, bolestmi v bedrech, která vždy vyžaduje hospitalizaci. Při USG vyšetření se v těhotenství zjišťuje větší dilatace kalichopánvičkového systému. Až ve 20 % případů se mohou rozvinout komplikace jako obstrukce močových cest, perinefritický absces, septický šok.

Z antibiotik jsou nejbezpečnější **antibiotika penicilinové řady**, u kterých byl teratogenní vliv na plod vyloučen. První volbou u cystopyelonefritidy je podávání ampicilinu (vstupně většinou 1 g i. v. à 6 hodin). Ani u cefalosporinů, oxacilinu a linkosamidů nebyl teratogenní vliv na plod prokázán. Nejbezpečnější z hlediska plodu je II. a III. trimestr (do 3 týdnů před porodem), kdy funkční placenta většinu metabolitů vyloučí. Od II. trimestru je možné podávat makrolidy. Aminoglykosidy jsou indikovány do kombinace u závažných stavů. Sulfonamidy lze podávat ve II. trimestru, do poloviny III. trimestru.

Po celé těhotenství se nedoporučuje podávat kotrimoxazol, chinolony a tetracykliny. Nitrofurantoin je možné podávat ve II. trimestru.

■ **Akutní nekomplikovaná IMC u mladých mužů**

U mužů mezi 15. a 50. rokem nejsou IMC časté, doporučuje se 7denní podávání antibiotik. Pokud je přítomna febrilie, je nutno myslet na souběžnou prostatitidu. Pak se doporučuje podávat minimálně 2 týdny fluorochinolony. Vždy je nutno zkontrolovat i sexuálně přenosné infekce.

■ **Tuberkulóza ledvin, mykotické infekce, parazitární onemocnění**

*Tuberkulóza ledvin* – dva měsíce se podává dle tolerance čtyřkombinace – rifampicin, isoniazid, pyrazinamid a ethambutol. Následují čtyři měsíce podávání dvojkombinace rifampicin, isoniazid (tab. 1.7). Při nesnášenlivosti některého preparátu je možné podávat i jen dvojkombinaci rifampicin, isoniazid až 9 měsíců.

Generalizované *mykotické infekce* se často léčí amfotericinem.



■ Tabulka 1.7 Léčba renální tuberkulózy

Preparát	Dávka	Vedlejší účinky
rifampicin	600 mg 1× denně	hepatotoxicita, trombocytopenie, akutní intersticiální nefritida
isoniazid	300 mg 1× denně	periferní neuritida, hepatotoxicita
pyrazinamid	1000 mg 1× denně	hepatotoxicita
ethambutol	25 mg/kg 2 měsíce, poté 15 mg/kg 4 měsíce, 1× denně	retrobulbární neuritida

V léčbě *parazitárních onemocnění* se uplatňují deriváty pyrazinochinolonů, obvyklé v jedné dávce (Praziquantel). Preparát může být podáván i preventivně, jednou ročně.

## Komplikace – méně časté formy komplikovaných IMC

### ■ Absces ledviny

Klinicky se projevuje bolestmi břicha a zad, horečkami, třesavkou. Korový absces se nejčastěji dostává do ledviny hematogenně. Nejčastěji je patogenním agens *Staphylococcus aureus*. Antibiotická léčba je většinou efektivní, drenáž není většinou nutná. Kortikomedulární absces vzniká většinou ascendentní cestou, častěji u pacientů s VUR nebo obstrukcí v močových cestách. Nejčastějším patogenem je *E. coli* a většinou se absces daří zvládnout konzervativně antibiotiky. Pokud dojde k ruptuře abscesu s hematogenním rozsevem, je indikována nefrektomie.

### ■ Nekróza papily

Tato komplikace je častější u diabetiků a u abúzu analgetik. Projevuje se jako pyelonefritida, obstrukce může být doprovázena kolikou. Při zobrazení kontrastní látkou (retrográdní pyelografie, CT) je okolo odložené papily nahromaděna kontrastní látka, tzv. znamení prstence.

### ■ Emfyzematózní pyelonefritida

V 90 % se vyskytuje u diabetiků jako fulminantní pyelonefritida. Je způsobena bakteriemi produkujícími plyn. Na RTG je možno detekovat přítomnost plynu. I při podávání kombinace širokospektrých antibiotik je často nutná urgentní nefrektomie.

### ■ Renální malakoplakie

Jedná se o chronický granulomatózní proces neznámé etiologie, většinou je přítomna gramnegativní flóra a někdy bývá dobrá odpověď na fluorochinolony. Klinický obraz je obdobný jako u pyelonefritidy, na CT může nálež imitovat karcinom ledviny. Často je doporučována nefrektomie.

## ■ Xantogranulomatózní pyelonefritida

Jedná se o vzácné chronické onemocnění, nejčastěji u pacientů s dlouhodobou obstrukcí a chronickým zánětem močových cest způsobeným různými patogeny. Ledvinový parenchym je infiltrován pěnovými buňkami. Často jsou postiženy ženy středního věku. Kromě širokospektrých antibiotik je často nutná parciální nebo totální nefrektomie.

### ČASTÉ CHYBY A OMYLY

Pacienti s asymptomatickou bakteriurií jsou velmi často zbytečně opakovaně léčeni antibiotiky. U žen s recidivujícími infekcemi je nutný i výtěr z vagíny. Pokud jsou kultivace moči negativní a pacienti mají příznaky IMC, je nutné vždy odeslat moč na speciální kultivaci i na sexuálně přenosné patogeny. V případě positivity je nutno vyšetřit a přeléčit i sexuálního partnera/partnerku.

## Další perspektivy

### ■ Prevence IMC

Problémem jsou především recidivující IMC. Na prvním místě je dodržování režimových opatření, jako je pitný a mikčnický režim, přiměřená osobní hygiena, okamžité postkoitální vymočení, léčba gynekologických zánětů, léčení sexuálních partnerů. Pokud pacientka užívá bariérovou antikoncepci, měla by být převedena na antikoncepci hormonální. Nitroděložní tělísko by mělo být extrahováno.

U pacientů s recidivujícími IMC lze dlouhodobě na noc podávat chemoterapeutik – nejčastěji 50–100 mg nitrofurantoinu, 480 mg kotrimoxazolu, 100 mg trimethoprimu, event. i cefaclor 250 mg, cefalexin 125–250 mg nebo ciprofloxacin 125 mg. Chemoterapeutika lze podávat i postkoitálně nebo první týden v měsíci. Může to ale vést ke zvýšenému výskytu nežádoucích účinků (nejčastěji zažívacích obtíží nebo kožních projevů) a ke zvýšenému výskytu rezistentních patogenů.

### ■ Přírodní doplňky

Stále častěji se v prevenci recidivujících IMC používají přírodní doplňky. Patří k nim především **brusinkové extrakty** (Mega Brusinky, Urinal), obsahující vitaminy A, E, C, železo, draslík, a především antioxidanty proanthokyanidy, které zabraňují adhezi *E. coli* k uropitelu močových cest.

Další přírodní látkou je **D-manóza** (Uroval Manosa), která se váže na glykoproteiny fimbrií *E. coli* a tím opět zabraňuje adhezi *E. coli* k uropitelu.

Ve formě tinktury nebo tablet je dostupná **ličořeřišnice větší** s antibakteriálními účinky i proti streptokokům, stafylokokům a *Proteus* spp.

### ■ Probiotika a jejich využití

Probiotika obsahují laktobacily, ovlivňují pH a potlačují přerůstání patologických mikrobu. Pravděpodobně posilují imunitu. Jsou dostupná ve formě kapslí, tablet i vaginálních čípků. Pro jejich efekt je důležitý dostatečný přísun vlákniny (prebiotik).

## ■ Immunoterapie

Aplikace biologicky aktivních částí membrány bakterií zvyšuje obranyschopnost. Zvyšují se imunoglobuliny IgG a IgA, ale i fagocytóza. Nejdéle užívaným preparátem je **Uro-Vaxom** (OM-89), který obsahuje části 18 různých kmenů *E. coli*. Podává se 3 měsíce a po 6 měsících posilovací dávka 1 měsíc. Snižuje počet recidiv IMC.

Dále je možné použít i preparát **Luivac**. Podává se měsíc a posilovací dávka v 3. a 8. měsíci. Tento imunomodulátor obsahuje i antigeny dalších grampozitivních a gramnegativních bakterií.

**Autovakcíny** se používají u opakovaných, chronických IMC. Jedná se o více než 100 let používaný medicínský postup. Jsou vyrobeny z biologického materiálu izolovaného od pacienta, kterému jsou následně aplikovány. Musí obsahovat patogenní mikroorganismy nebo jejich antigenní části, které vyvolávají imunitní odpověď. Pozitivně stimulují pacientův imunitní systém proti patogenním zárodkům. Přípravují se jako perorální ve formě kapek nebo injekční subkutánní. Většinou jsou naředěny do 4–6 lahviček se zvyšující se koncentrací antigenu. Nepodávají se u horečnatých onemocnění.

Zmírňují symptomy IMC a spotřebu antibiotik. Injekční formy mohou výjimečně vést k lokální reakci (erytém, edém v místě vpichu), k únavě, bolesti hlavy, k celkové alergické reakci. Přechodně může dojít k zhoršení symptomů infekce. Autovakcíny jsou kontraindikovány u pacientů s autoimunitním onemocněním, na imunosupresivní léčbě, nedoporučují se při menstruaci, při interkurentním horečnatém onemocnění, v graviditě u pacientů, s neuropatiemi či poruchou štítné žlázy.

## 1.2 TUBULOINTERSTICIÁLNÍ NEFRITIDY

### KLINICKÉ REPETITORIUM A KLASIFIKACE

Tubulointersticiální nefritidy (TIN) mohou být důsledkem primárního poškození tubulointersticia nebo se mohou vyvinout sekundárně při poškozením glomerulů, cév a dutého systému (tab. 1.8).

■ Tabulka 1.8 Dělení TIN a jejich příčiny

Primární TIN	Sekundární TIN
infekce	glomerulopatie
imunitně zprostředkované	vaskulopatie
léky	cystické choroby
toxiny	obstrukce
metabolické poruchy	VUR
hereditární	
hematologická onemocnění	

■ Tabulka 1.9 Léky nejčastěji indukující AIN

Antibiotika a antivirotika	Nesteroidní antirevmatika	Diuretika	Jiné látky
peniciliny	fenoprofen	thiazidy	fenytoin
cefalosporiny	ibuprofen	furosemid	alopurinol
sulfonamidy	indometacin		cimetidin
rifampicin	fenylbutazon		omeprazol
ciprofloxacin			
aciklovir, indinavir			

## Akutní TIN

Akutní TIN (AIN) je nejčastěji vyvolána léky nebo infekcí (tab. 1.9). AIN se může vyskytnout i při systémových onemocněních, jako je systémový lupus erythematoses (SLE), Sjögrenův syndrom, kryoglobulinemie, sarkoidóza. Tvoří asi 10–15 % případů akutního renálního selhání. Dochází k imunologicky indukované hypersenzitivní reakci na antigenní podnět. Buňkami zprostředkovaná imunitní reakce s převažující přítomností T lymfocytů má významnou roli v indukci intersticiálního poškození.

AIN je často doprovázena celkovými nespecifickými příznaky, jako je horečka, exantém, artralgie. Makulopapulózní exantém je nejčastěji na trupu a horních končetinách. Časté jsou bolesti v bedrech při výrazném otoku intersticia a tlaku na renální pouzdro. V moči bývá hematurie, leukocyturie a malá až střední proteinurie. Eozinofilurie nad 1 % je pro AIN příznačná, běžně se ale nestanovuje. Častější bývá i eozinofilie v periferním krevním obraze. Může být přítomna renální insuficience až renální selhání. Na USG lze prokázat zvýšenou echogenitu kůry většinou mírně zvětšených ledvin. K definitivnímu potvrzení diagnózy vede až renální biopsie.

Akutní tubulointersticiální nefritida po NSAID se vyvíjí většinou až po dlouhodobé expozici, nejčastěji ibuprofenu. Často bývá doprovázena nefrotickým syndromem s otoky a hypertenzí. Systémové příznaky hypersenzitivity většinou chybí. Rozvíjí se neoligurické renální selhání, chronická renální insuficience častěji přetrvává.

Parainfekční AIN mají většinou lehčí průběh. AIN může být komplikací řady bakteriálních, virových, mykotických i parazitárních onemocnění. Po залечení infekce dochází většinou k úpravě renálních funkcí.

Vyskytují se i idiopatické AIN, kde se nepodaří zjistit vyvolávající faktor. Patří sem i TINU syndrom, kdy se současně vyskytuje přední uveitida. Nejčastěji jsou postiženy ženy, časté jsou celkové příznaky jako únava, exantém, febrilie, artralgie.

## Chronická TIN

Chronická TIN se vyznačuje atrofií tubulárních buněk, zánětlivou infiltrací intersticia mononukleáry, tubulointersticiální fibrózou a jizvením. U sarkoidózy se vyskytují intersticiální granulomy. Příčiny chronické TIN jsou různorodé (tab. 1.10).