

Akutní a chronické selhání ledvin

doc. MUDr. Nadežda Petejová, Ph.D., MSc.^{1,2,3}, prof. MUDr. Josef Zdražil, CSc.^{3,4},

doc. MUDr. Arnošt Martínek, CSc.^{1,2}

¹Interní a kardiologická klinika FN Ostrava

²Lékařská fakulta Ostravské univerzity

³III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP, Olomouc

⁴III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická FN Olomouc

Poškození a selhání ledvin je obecně závažný stav v klinické medicíně, objevující se téměř ve všech jejích oborech, urologii nevylučuje. Poměrně zásadním krokem v adekvátním preventivním a terapeutickém postupu je včasné rozlišení mezi akutním a chronickým renálním selháním, z nichž každé vyžaduje jiný přístup, ale mají také mnoho společných znaků. Předložený článek přináší stručný přehled diferenciálně diagnostického rozlišení obou stavů a základní principy léčby.

Klíčová slova: akutní poškození ledvin, diferenciální diagnostika, chronické onemocnění ledvin.

Acute and chronic renal failure

Kidney injury and failure is generally a serious condition in clinical medicine, occurring in almost all fields, including urology. A relatively crucial step in adequate preventive and therapeutic management is early differentiation between acute and chronic renal failure. Each of them requires a different approach but also shares many common features. The present manuscript provides a brief overview of differential diagnostics between the two conditions and basic principles of treatment.

Key words: acute kidney injury, differential diagnostics, chronic kidney disease.

Úvod

V denní klinické praxi může být v některých případech problematické odlišení akutního poškození/selhání ledvin (acute kidney injury, AKI) od chronické nefropatie (chronic kidney disease, CKD), což může být zásadním faktorem ovlivňujícím další preventivní nebo terapeutický postup. Diferenciální diagnostika AKI a CKD je v první řadě založená na délce trvání choroby, přičemž časová hranice pro AKI je méně než 7 dní a pro CKD zase déle než 3 měsíce. Období mezi těmito krajními časovými úseky je vymezeno pro tzv. akutní onemocnění ledvin (acute kidney disease, AKD). Dalším možným pomocným faktorem v rozlišení AKI a CKD je sonografický nálezní na ledvině parenchymu, vyloučení dlouhodobé a závažné interní komorbidit vedoucí k chronickému poškození ledvin, např. diabetes

mellitus (DM), hypertenze nebo systémová onemocnění (vaskulitidy) a obecně přítomnost ledvinového onemocnění v předchorobí. V anamnéze pacienta dále pátráme po údajích o nefrotoxické léčbě maligních onkologických onemocnění, radioterapii v oblasti malé pánve a břicha a také po informacích o nutnosti dlouhodobé analgetické terapie. Klinický obraz současného stavu selhání ledvin a vyvolávající inzult bývají vhodným ukazatelem rychlé diagnostiky AKI anebo CKD se zahájením správných preventivních a terapeutických postupů. Je nutno poznamenat, že mnoho nozologických jednotek může vést jak k projevům AKI, tak i k terminálnímu renálnímu selhání s dlouholetým vývojem. Základní popis obou patologických stavů ledvinového poškození, jejich etiologie a možnosti léčby jsou popsány v následujícím textu.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

None.

Consent for publication:

Tato práce vznikla za Institucionální podpory RVO-FNOs/2024 a grantové podpory LF UP Olomouc IGA_LF_2024_004.

Author's contributions:

None.

Cit. zkr.: Urol. praxi. 2024;25(2):77-87
<https://doi.org/10.36290/uro.2024.035>
Článek přijat redakcí: 30. 4. 2024
Článek přijat k tisku: 10. 5. 2024

doc. MUDr. Nadežda Petejová, Ph.D., MSc.
nadezda.petejova@fno.cz

Akutní poškození/selhání ledvin – epidemiologie a klasifikace

Pojmenování AKI zavedené v anglosaské literatuře se vymezilo od termínu akutní selhání ledvin, kde je již předpokládána potřeba zahájení léčby náhradou renálních funkcí (renal replacement therapy, RRT). Samotné AKI znamená jakékoliv stadium akutního poškození ledvin klasifikované podle platného doporučení KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) z roku 2012 na podkladě dvou základních kritérií: 1) vzestupu sérového kreatininu a/nebo 2) poklesu diurézy, odrážejících pokles glomerulární filtrace, a tím také renálních funkcí (1):

1. stadium AKI je definováno – vzestupem sérového kreatininu (S_{krea}) na 1,5–1,9násobek bazální hodnoty nebo zvýšení $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ a/nebo poklesem diurézy $< 0,5 \text{ ml/kg/hod}$ v časovém rozmezí 6–12 hodin;
2. stadium AKI je definováno – vzestupem S_{krea} na 2–2,9násobek bazální hodnoty a/nebo poklesem diurézy $< 0,5 \text{ ml/kg/hod}$ ≥ 12 hodin;
3. stadium AKI je definováno – vzestupem S_{krea} na 3násobek bazální hodnoty, nebo jeho zvýšení $\geq 355,6 \mu\text{mol/l}$, nebo zahájením RRT a/nebo poklesem diurézy

$< 0,3 \text{ ml/kg/hod} \geq 24$ hodin či anurií po dobu ≥ 12 hodin.

Z epidemiologického hlediska je vhodné rozdělit AKI na tři základní skupiny: 1) v komunitě získané, 2) v nemocnici získané a 3) AKI u kriticky nemocných. Incidence v komunitě získaného AKI se pohybuje od 2,5 do 15 % a odlišuje se podle geografických a klimatických podmínek krajiny, přičemž velkou roli hraje dostupnost přiměřené lékařské péče, vyšší věk nemocných a přítomnost CKD v předchorobí (2, 3). V nemocnici získané AKI se vyskytuje v rozmezí 9,5–19,5 % a podílí se na něm zejména nefrotoxicita podané terapie (antibiotika, jodová kontrastní látka, nesteroidní antiflogistika, protinádorová terapie) a velké kardiochirurgické výkony (2). Největší podíl na vzniku AKI u kriticky nemocných má sepsa a podle výsledků mezinárodní multicentrické studie zahrnující 84 528 nemocných postihne 1 pacienta ze 6 přijatých nemocných na jednotku intenzivní péče (JIP) a 18 % ze všech přijatých pacientů s významným zvýšením jejich morbidit a mortality (4). Obstrukce močových cest a urosepsy bývá nejčastější příčinou vzniku AKI u urologických nemocných (66 %), následována stavy po nefrektomii (33 %) s udávanou 30denní mortalitou 7,8 %. Důležitý

v tomto případě je fakt, že v době propuštění z nemocnice mělo pouze 57,7 % pacientů obnovenou funkci ledvin dokumentovanou z předchorobí. Poměrně nízká míra úplné reparace renálních funkcí po prodělání AKI u urologických nemocných naznačuje, že tato skupina pacientů je vystavena vysokému riziku vývoje CKD a s tím souvisejícím důsledkům pro dlouhodobý zdravotní stav nemocného (5).

Klinický obraz akutního poškození ledvin

AKI může být zcela asymptomatické ve smyslu potíží v oblasti ledvin anebo provázené algickou symptomatologií u pacientů s akutní pyelonefritidou, urolitiázou s obstrukcí vývodného močového systému, a také u trombózy renální žíly nebo kortikální nekrózy. Výraznými bolestmi v lumbální oblasti asociovanými s AKI trpí rovněž pacienti s hantavirózou – hemoragickou horečkou typu tzv. epidemické nefropatie. Jiné závažné příznaky doprovázející AKI a jejich možná etiologie jsou uvedeny v tabulce 1.

Diferenciálně diagnostický postup u pacienta s AKI

Velmi závažným příznakem je jakákoli **porucha vědomí** asociovaná s AKI, jež může

Tab. 1. Symptomy sdružené s akutním poškozením ledvin a jejich možné příčiny (6, 7)

Symptom	Možná etiologie
Dysrytmie	Hypokalemie – léky (kličková diuretika, katecholaminy, teofyliny), infekce (leptospiroza prezentována také jaterním selháním a non-oligo/anurickým AKI), metabolická alkalóza, renální tubulární acidóza – proximální a distální typ Hyperkalemie – léky (kalium šetřící diuretika, ACEi, ARBs), metabolická acidóza, renální tubulární acidóza 4. typu, rhabdomyolýza, Addisonova nemoc (adrenální insuficience) Hypokalcemie – hypoparatyreóza, hypovitaminóza vitaminu D, syndrom nádorového rozpadu, vliv léků (kalcimimetika), nefrotický syndrom a hypoalbuminémie Hyperkalcemie – zvýšený přísun vápníku v dietě, hyperparatyreóza, předávkování preparáty vitaminu D, vliv léků (Ketosteril), mnohočetný myelom, sarkoidóza Metabolická acidóza – porucha acidifikační funkce ledvin při AKI, intoxikace metanolem, etylenglykolem, salicyláty, ketoacidóza (diabetická, z hladovění, alkoholická), laktátová acidóza
Porucha vědomí	Hyponatremie – hodnocená je vždy v závislosti na osmolalitě séra a stavu hydratace (normovolemická, hypovolemická, hypervolemická) Hypernatremie – deficit čisté vody, diabetes insipidus, vysoký přísun sodíku infúzní terapií Těžká hyperazotemie vzniká náhle (urea $> 35 \text{ mmol/l}$, $S_{\text{krea}} > 500 \mu\text{mol/l}$) Kvantitativní (somnolence, sopor, kóma) – intoxikace (benzodiazepiny, opiáty, toxické alkoholy), sepsa Kvalitativní (delirium, amentní stav, agresivita, halucinace) – intoxikace – psychotropní látky (amfetaminy, metamfetaminy, syntetické kanabinoidy, kokain), houby (<i>Amanita phalloides</i>), halucinogeny (lysohlávka) Hypoglykemie Hyperglykemie Hyperviskózní syndrom – mnohočetný myelom, kryoglobulinémie
Tachypnoe a hyperventilace	Metabolická acidóza – ketoacidóza – diabetická, z hladovění, alkoholická, laktátová acidóza, renální tubulární acidóza Intoxikace toxickými alkoholy
Oční změny	Mióza – intoxikace opioidy (morfin, heroin), organofosfáty Mydriáza – intoxikace psychotropními látkami – amfetaminy, metamfetaminy, kanabinoidy Porucha vízu – ztráta zraku, již předchází symptomy zamlženého vidění (sněhová clona) – intoxikace metanolem, chronická léčba inhibitory kalcineurinu (cyklosporin A), hydroxychlorochin Diplopie – otrava botulotoxinem

Tab. 1. Symptomy sdružené s akutním poškozením ledvin a jejich možné příčiny (6, 7) – pokračování

Hypertenze	Nefritický syndrom (hematurie, proteinurie < 3,5 g/24 hodin, ± otoky) – akutní GN (postreptokoková), rychle progredující GN (antiGBM nefritida, ANCA vaskulitidy, sekundární GN u systémového lupus erythematoses) Nefrotický syndrom (proteinurie > 3,5 g/24 hodin, hyperlipidemie, dysproteinemie – hypoalbuminemie, otoky, protrombogenní stav, zvýšené riziko infekčních komplikací), nemoc minimálních změn glomerulů, membranózní GN, sekundární glomerulopatie Hypertenzní krize – maligní hypertenze, sklerodermická krize, kokain, amfetaminy, metamfetaminy Stenóza renální arterie – aterosklerotická, u mladých lidí podmíněná fibromuskulární dysplazií, vaskulitidy, systémové onemocnění pojiva, renální karcinom Feochromocytom – paroxysmální hypertenze Primární hyperaldosteronismus – hypokalemie a hypertenze
Hypotenze a šok	Sepse Plicní embolie Dissekce aorty Kardiorenální syndrom Hypovolemický šok – hemoragický, popáleninový Prostá dehydratace – akutní gastroenteritida, zvracení Vliv léků – antihypertenziva, diuretika, vazodilatancia Anafylaktický šok
Bolest v lumbální oblasti	Akutní pyelonefritida Hantaviróza (asociovaná s trombocytopenií a hypertenzí) – epidemická nefropatie Urolitiáza – nefrolitiáza (asociovaná s hematurií) a obstrukce vývodných močových cest, renální kolika Akutní kortikální nekróza Trombóza renální vény Dissekce renální arterie Hematom ledviny Nádor ledviny a vývodných močových cest
Hyperhydratace – hypervolemie (otoky, ascites, fluidotorax)	Syndrom zvýšené vaskulární permeability Kardiorenální syndrom Hepatorenální syndrom Nefrotický syndrom Syndrom tekutinového přetížení – může být navozen iatrogenně zvýšeným přísunem tekutin – plicní otok, kardiální selhání s diastolickou dysfunkcí, hepatální kongesce, otok tkání, mozku, gastrointestinálního traktu, zvýšený renální venózní tlak, zvýšený renální intersticiální tlak a pokles eGFR
Hypovolemie a šok	Popáleniny Ztráta intravaskulárního objemu tekutin – prostou dehydratací (průjemy, zvracení, diuretika) Hemoragický šok
Hmatná rezistence v abdominální oblasti	Močová retence a obstrukce vývodných cest močových Autonomní močový měchýř u diabetes mellitus Polycystické ledviny Nádor v dutině břišní Syndrom ovariální hyperstimulace
Kožní změny	Livedo reticularis – systémová onemocnění, tromboembolická příčina – současně bývají vymizelé arteriální pulzace na periférii končetin, ateroembolický syndrom Purpura – vaskulitidy Rash (toxoaergický exantém) – lékové alergie bývají asociovány s akutní TIN (peniciliny, cefalosporiny, allopurinol, diuretika, tetracykliny, rifampicin, makrolidy) Fibrotická napjatá kůže bez kožních adnex – systémová sklerodermie Raynaudův syndrom – systémová sklerodermie, SLE
Otoky	Kardiorenální syndrom (šelesty, změny na EKG, známky kardiálního selhání) Hepatorenální syndrom (ascites, známky jaterního onemocnění a selhání) Rhabdomyolýza – otoky svalových skupin, svalová slabost, kompartment syndrom Syndrom zvýšené kapilární propustnosti Nefrotický syndrom
Průjemy	Akutní gastroenteritida, kolitida – infekční a neinfekční etiologie Hemolyticko-uremický syndrom (STEC-HUS) – bývá asociován s hemoragickými průjemy Uremický syndrom

ACEi – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, AKI – akutní poškození ledvin, ANCA – protilátky proti cytoplazmě neutrofilů, antiGBM – protilátky proti bazální membráně glomerulů, ARBs – blokátory receptoru pro angiotenzin II, eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace, EKG – elektrokardiogram, GN – glomerulonefritida, S_{krea} – sérový kreatinin, SLE – systémový lupus erythematoses, STEC-HUS – Shiga toxin Escherichia coli – hemolyticko uremický syndrom, TIN – tubulointersticiální nefritida

být způsobena, mimo centrálních neurologických příčin, náhle vzniklou hyperazotemií s vysokou sérovou koncentrací urey, **metabolickým a iontovým rozvratem, sepsí** nebo intoxikací. V rámci diferenciální diagnostiky AKI rozlišujeme tři klinické situace, podle nichž se lékař rozhoduje o závažnosti stavu:

■ **Urgentní** – vyžadující zpravidla léčbu na JIP s nutností rychlé diagnostické a terapeutické intervence. Do této skupiny řadíme závažné intoxikace asociované s AKI, sepsi, syndrom multiorgánové dysfunkce, těžké metabolické a iontové poruchy, respirační selhání, život ohrožující krvácení, hyperhydrataci nereagující na diuretika s anurií,

šok jakékoliv etiologie a akutní potřebu zahájení mimotělní RRT.

■ **Neurgentní** – jsou stavy, kdy k vývoji zhoršení renálních funkcí dochází v průběhu několika dní s maximem do 3 měsíců u hemodynamicky stabilního pacienta, nevyžadujícího léčbu RRT (stadium AKI 1–2).

- **AKI on CKD** – u pacientů se známým chronickým onemocněním ledvin může dojít vlivem různých inzultů k náhlému zhoršení renálních funkcí.

Klinický obraz, anamnestické údaje, fyzikální, laboratorní a zobrazovací vyšetření jsou důležitou součástí diferenciálně diagnostického přístupu u nemocných s postižením ledvin. Laboratorní vyšetření, jež jsou nezbytná při základní diagnostice AKI, jsou uvedena v tabulce 2.

Akutní sonografické vyšetření ledvin dostupné na všech urgentních příjmech nemocnic může rychle vyloučit nebo potvrdit hydronefrózu, urolitiázu, ascites, nádory a známky chronického postižení ledvin. V případě podezření na cévní příčiny vzniku AKI je vhodné doplnění Dopplerovského sonografického vyšetření nebo v indikovaných případech CT angiografie (stenóza renální arterie, disekce aorty). Echokardiografické vyšetření je žádoucí u pacientů s kardiorenálním syndromem a respirační insuficiencí.

Patofyziologie vzniku AKI

Patofyziologie AKI závisí primárně na vyvolávajícím inzultu, který může způsobit tubulární poškození a obstrukci tubulů, postižení glomerulů s poruchou glomerulární a tubulární mikrocirkulace, aktivaci endoteliálních buněk, infiltraci renální tkáně zánětlivými buňkami – makrofágy a monocyty, aktivaci imunitních a neurohumorálních mechanismů (např. RAAS a sympatického nervového systému), poruchu renální autoregulace a aktivace tubuloglomerulární

zpětné vazby. Renální tubulární buňky jsou obecně velmi citlivé na ischemii a při závažných inzultech typu ischemicko-reperfúzního poškození, vlivu různých nefrotoxinů, cytokinů (cytokinová bouře) a krystalů, dochází k aktivaci jejich zániku apoptózou anebo regulovanou nekrózou tzv. nekroptózou, pyroptózou a ferroptózou v závislosti na etiologii (8). Mnoho nefrotoxických látek má kombinované mechanismy působení, z nichž např. jodová kontrastní látka, používaná k zobrazovacímu vyšetření (CT, angiografie) má jednak přímý cytotoxický efekt na renální tubulární buňky, a také nepřímé toxické účinky vedoucí k alteraci renální hemodynamiky na podkladě vazokonstrikce arteriol s následkem prolongované ischemie v oblasti vnější dřeně ledvin. Jodová kontrastní látka navíc indukuje nadměrnou tvorbu reaktivních kyslíkových radikálů se zvýšením oxidačního stresu a narušením renálních funkcí (9, 10).

Následná restituce renálních tubulárních buněk může mít adaptivní charakter, jenž zahrnuje rezoluci zánětlivého infiltrátu, obnovu epitelálních a proliferaci tubulárních buněk, ale také maladaptivní charakter vedoucí k fibróze renální tkáně a CKD. Za jednu z možných mnohých příčin maladaptivního procesu je považována zástava buněčného cyklu tubulárních buněk v G2/M fázi s následnou aktivací pericytů a myofibroblastů s nadprodukcí kolagenu a jizvením. Obecně jsou příčiny maladaptivní odpovědi na inzult přisuzovány zejména tíži renálního selhání, vyššímu věku nemocného, a také vlivu opakovaných chronických „menších“ inzultů (11).

Možnosti terapie akutního poškození anebo selhání ledvin

Léčebné postupy u AKI můžeme rozdělit na specifické, tedy primárně zaměřené na vyvolávající onemocnění, a obecné, jež mohou být použity u všech pacientů s různou etiologií vzniku AKI. Dále rozlišujeme terapii na konzervativní a invazivní za použití RRT (Tab. 3).

Prevence a prognóza AKI

V celkovém přístupu k pacientovi je zásadní zabránit vývoji AKI a při rozvinutém AKI zase progresi renálního selhání až do potřeby zahájení RRT léčby.

Základní opatření v prevenci vzniku a progresu AKI jsou (18):

- Léčba primárního onemocnění, jež ke vzniku AKI vedlo.
- Udržení normotenze a normálního perfúzního tlaku ledvin – v praxi to znamená upravit léčbu pacienta s eventuálním vysazením antihypertenzivní medikace při sklonu k hypotenzi, šetrnou tekutinovou resuscitaci, pokud je indikována, a také podání vazopresorů při chybějící reakci na podaný intravenózní objem tekutin.
- Vyvarovat se podání nefrotoxicke terapie. V případě, že je nezbytná, je namístě využití terapeutického monitoringu léčiva (TDM), např. u terapie vankomycinem, aminoglykosidy, colistinem. Aminoglykosidy jsou u pacientů s AKI podávány v intervalu 1x za 24 hodin dle doporučení KDIGO 2012 (1).
- V prevenci kontrastem indukované nefropatie (CIN) je indikovaná a v současnosti jediná účinná terapie – dostatečná hydratace pacienta s udržením

Tab. 2. Laboratorní vyšetření k základní diferenciální diagnostice AKI

Vyšetření	
Krev (biochemie a hematologie)	urea, kreatinin, glukóza, Ca ²⁺ , P, Na ⁺ , K ⁺ , Mg ²⁺ , transaminázy, bilirubin (konjugovaný a nekonjugovaný), haptoglobin, schistocyty, myoglobin, kreatinínáza, laktátdehydrogenáza, koagulační status, krevní obraz a diferenciální rozpočet, acidobazická rovnováha, volné lehké řetězce imunoglobulinů, imunofixační elektroforéza sérových bílkovin, krevní nátěr (malárie), laktát, prokalcitonin, IL-6, CRP, FW
Moč	chemicky + sediment, mikroskopické a kulturační vyšetření, imunofixační elektroforéza bílkovin, paraprotein, UPCR, UACR, FeNa ⁺ , FEurea
Toxikologie	krev, moč, žaludeční obsah, stolice na spory (houby), bed-side vyšetření moči na léky a drogy
Mikrobiologické, virologické a bakteriologické vyšetření	hemokultura (seps), moč, odběr biologického materiálu podle vyvolávající nemoci např. pleurální punktát, sputum sérolgie na hantaviry, hepatitidy B a C, CMV, EBV, legionella, influenza, parainfluenza
Imunologické vyšetření	autoimunitní protilátky – ANCA, ACLA, ENA screening včetně anti-dsDNA, ANA, antiGBM, APLA2R, C3, C4 komplement, CIK
Ostatní	PCR test na covid-19 (coronavirus)

ACLA – protilátky proti kardiolipinu, ANA – antinukleární protilátky, ANCA – protilátky proti cytoplasmě neutrofilů, anti-dsDNA – protilátky proti dvouspirálové DNA, antiGBM – protilátky proti bazální membráně glomerulů, APLA2R – protilátky proti receptoru pro fosfolipázu A2, CIK – cirkulující imunokomplexy, CMV – cytomegalovirus, CRP – C reaktivní protein, C3 a C4 – složky komplementu, EBV – Epstein Barr virus, ENA – endonukleární protilátky, FeNa⁺ – frakční exkrece sodíku, FEurea – frakční exkrece urey, FW – sedimentace erytrocytů, IL-6 – interleukin 6, PCR – polymerázová řetězová reakce, UACR – poměr albumin/kreatinin v moči, UPCR – poměr protein/kreatinin v moči

Tab. 3. Léčebné postupy u akutního poškození ledvin (1, 12, 13, 14, 15, 16, 17)

Specifické postupy – vždy u známé příčiny
Intoxikace léky, toxickými látkami, drogami ■ <u>Antidotum</u> Etanol u metanolu a etylenglykolu Naloxon u opiátů a heroínu Flumazenil u benzodiazepinů N-acetylcystein u paracetamolu (také u <i>Amanita phalloides</i>) Silybinin (Legalon) – otrava <i>Amanita phalloides</i> ■ <u>Hemodialýza – high-fluxová</u> Metanol, etanol, etylenglykol Léky – litium, salicyláty, karbamazepin, metformin (při těžké laktátové acidóze), teofylin, kyselina valproová, barbituráty, fenytoin ■ <u>Výměnná plazmaferéza</u> <i>Amanita phalloides</i>, tyreoidální hormony (tyreotoxická krize nebo otrava) ■ <u>Hemoperfuze</u> Již málo používaná metoda v terapii intoxikací a v některých státech není vůbec dostupná, v současnosti je v mnoha případech (intoxikace léky) nahrazena high-fluxovou hemodialýzou
Sepse ■ Širokospektrální empirická parenterální antimikrobiální terapie podle předpokládané infekce aplikovaná do 1 hodiny od diagnózy sepse ■ Vždy vyloučení a sanace zánětlivého ložiska ■ V případě rozvinutého MODS nebo septického šoku je ke zvažení použití mimotělní eliminační terapie s odstraněním cytokinů, endotoxinu a také plazmaferéza ■ Podpůrná terapie – Hydrocortison i. v. (100–200 mg/den) v případě septického šoku, 20% albumin i. v., transfuze krevních derivátů
Rhabdomyolýza V závislosti na funkci ledvin a zachované diuréze <u>Při zachované funkci ledvin a dostatečné diuréze:</u> ■ volumová resuscitace s dostatečným přísunem tekutin parenterálně, alkalizace moči, podání 20% manitolu intravenózně k podpoře diurézy (lze také furosemid, pokud by hrozilo tekutinové přetížení) <u>Při selhání ledvin a anurii:</u> ■ high-fluxová IHD, kontinuální veno-venozní hemodialýza, případně také výjimečně hemoadsorpce nebo plazmaferéza
Kardiorenální syndrom ■ Léčba je v závislosti na tíži renálního a kardiálního poškození ■ Diuretika (klíčková – furosemid), spironolakton (do CKD G4) ■ ACEi, ARBs, betablokátory, SGLT2 inhibitory, vazodilatancia (nesiritid), finerenon (u diabetes mellitus 2. typu) ■ Hemodialýza (IHD nebo CVVHD) u závažných stavů ischemického anebo kongestivního AKI ■ Léčba primárního kardiálního poškození (infarkt myokardu, chlopenní vady, ischemická choroba srdeční) ■ Léčba CKD
Hepatorenální syndrom ■ Terlipressin, 20% albumin, cefalosporin 3. generace ■ Ve státech, kde není dostupný terlipressin se podává noradrenalin nebo midodrin ■ Transjugulární portosystémový shunt ■ Při těžkém AKI – hemodialýza preferenčně high-fluxová ■ Transplantace jater
Rychle progredující glomerulonefritida ■ Podle základního onemocnění může být asociována s ANCA vaskulitidou, SLE, antiGBM nemocí ■ Imunosupresivní terapie – kortikoidy, cyklofosfamid (příp. rituximab) ■ Výměnná plazmaferéza, imunoabsorpce
Obecné postupy – u všech pacientů
Kontrolovaná tekutinová resuscitace ■ Stěžejní je úvodní vyhodnocení stavu hydratace/volemie u pacienta ■ Obvykle v dávce 30 ml/kg po dobu 2–6 hodin, poté se přísun tekutin upravuje s ohledem na stav pacienta, krevní tlak a diurézu ■ Preferována je aplikace balancovaných krystaloidů ■ Je vhodné se vyhnout podání koloidních náhradních roztoků (např. Voluven) s výjimkou těžkého krvácení ■ V případě stavu hyperhydratace/hypervolemie je tekutinová resuscitace kontraindikována
Diuretická terapie ■ Klíčková diuretika – furosemid ■ Potenciálně je neúčinná ve 3. st. AKI ■ Indikace – léčba tekutinového přetížení, podpora diurézy
Vazopresorická terapie ■ V případě šokového stavu je při AKI preferováno podání noradrenalinu (typicky se podává ředěný ve fyziologickém roztoku) v dávce podle klinické potřeby pacienta ■ V případě septického šokového stavu je možné podání argipressinu (nebo terlipressinu)
Kontrola glykemie U kriticky nemocných je vhodné udržování glykemie v rozmezí 7,7–11 mmol/l ■ Obecně u kriticky nemocných není žádoucí příliš vysoký přísun glukózy, ani hypoglykemie
Úprava iontogramu Pravidelné kontroly koncentrace iontů (Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺, P, Mg²⁺) v součinnosti s hodnocením ABR, osmolality plazmy, FENa⁺, FEurea, s úpravou jejich podávání – při aplikaci parenterální výživy, balancovaných krystaloidů Roztoky s vysokým obsahem chloridů (0,9% NaCl) mohou zhoršit metabolickou acidózu u kriticky nemocných
Pravidelná monitorace renálních funkcí a diurézy Kontrola koncentrace sérového kreatininu 1x za 24 hodin Kontrola diurézy s jejím hodnocením až 6–12 hodin

Tab. 3. Léčebné postupy u akutního poškození ledvin (1, 12, 13, 14, 15, 16, 17) – pokračování

Mimotělní náhrady renálních funkcí (RRT)	
Jsou používány jako očišťovací metody krve nebo jako náhrada renálních funkcí při ledvinném selhání Pro jejich provedení je nezbytné zajištění dočasného nebo permanentního hemodialyzačního katétru (velikost 12–14 F) s preferencí do v. jugularis interna l. dx nebo v. femoralis pod sonografickou kontrolou	
Typ metody	Indikace a případné kontraindikace metody
Intermitentní hemodialýza, hemofiltrace, hemodiafiltrace Pozn. V léčbě AKI je upřednostňována IHD, ostatní metody jsou více užívány v léčbě pacientů v chronickém hemodialyzačním programu. Pozn. Pro provedení IHD je nezbytné upravení vody reverzní osmózou, proto je možnost jejího provedení pouze na hemodialyzačních pracovištích nebo na JIP. Nicméně, v současnosti jsou také k dispozici hemodialyzační monitory, které mají vlastní úpravu vody. V průběhu IHD se k antikoagulaci používá hlavně nízkomolekulový heparin, ale při hrozbě krvácení lze metodu provést v případě AKI bez podání antikoagulační látky.	Renální indikace – akutní selhání ledvin (také terminální CKD) – v tomto případě je indikována IHD ■ Je předpoklad, že konzervativní postup nepovede dále ke zlepšení stavu anebo není možný Podmínkou provedení terapie je hemodynamická stabilita pacienta: ■ závažná hyperkalemie ($K^+ > 6,5$ mmol/l) se změnami na EKG ■ těžká metabolická acidóza ($pH < 7,1$) ■ těžká hyperhydratace, která nereaguje na diuretika ■ anurie po dobu > 12 hodin v konsenzu ke klinickému stavu ■ těžký metabolický anebo iontový rozvrat ■ závažná hyperazotemie ■ z dalších možných indikací lze uvést – závažná hyperfosfatemie, hyperkalcemie, hyperurikemie Non-renální indikace: ■ intoxikace dialyzovatelnou substancí ■ hepatorenální syndrom ■ kardiorenální syndrom Kontraindikace: ■ poranění CNS nebo otok mozku ■ závažná trombocytopenie $Tr < 20 \times 10^9/l$ ■ nekontrolované krvácení
Kontinuální veno-venózní hemodialýza, hemofiltrace, hemodiafiltrace Pozn. Vyžadují přítomnost školeného personálu a přístroj na provedení CRRT. V průběhu léčby CRRT je vyžadována antikoagulační terapie – v současnosti je preferována metoda CVVHD s regionální citrátovou antikoagulací, zejména v případech, kde by u nemocných hrozilo krvácení.	Indikovány jsou u hemodynamicky nestabilních pacientů jako náhrada renálních funkcí nebo v tzv. non-renálních indikacích: ■ sepsa a septický šok, MODS ■ hepatorenální syndrom ■ kardiorenální syndrom Umožňují lepší kontrolu bilance tekutin a vnitřního prostředí
Hybridní metoda – SLED Pozn. Provádí se na přístrojích (monitorech) pro IHD s nastavením nižšího průtoku dialyzačního roztoku (obvykle $Q_d = 100–300$ ml/min).	Indikace jsou stejné jako u IHD, ale metoda je šetrnější a je vhodná u hemodynamicky nestabilních pacientů, pokud není k dispozici CRRT, případně se používá v době přechodu pacienta z CRRT na IHD jako tzv. přechodná terapie.

ABR – acidobazická rovnováha, ACEi – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, AKI – akutní poškození ledvin, ANCA – protilátky proti cytoplasmě neutrofilů, anti-GBM – protilátky proti bazální membráně glomerulů, ARBs – inhibitory receptoru pro angiotenzin II, CKD – chronické onemocnění ledvin, CNS – centrální nervový systém, CRRT – kontinuální mimotělní náhrady renálních funkcí, CVVHD – kontinuální veno-venózní hemodialýza, EKG – elektrokardiogram, $FeNa^+$ – frakční exkrece sodíku, $FeUrea$ – frakční exkrece močoviny, IHD – intermitentní hemodialýza, MODS – syndrom multiorgánového selhání, Q_d – průtok dialyzátu, SGLT2 inhibitory – inhibitory natrium – glukózového kotransportéru, SLED – pomalá nízkoučinná dialýza

adekvátní diurézy, tedy alespoň 100 ml/hodinu. Experimentálně i klinicky jsou zkoušena i další léčiva v prevenci CIN, ale vždy je nutné zvážit potenciální riziko a kontraindikace při jejich podávání (N-acetylcystein, SGLT2 inhibitory, statiny).

■ Pečlivý monitoring renálních funkcí, bilance tekutin a diurézy.

Prognóza AKI závisí zejména na vyvolávající příčině, na tíži akutního renálního selhání s případnou potřebou zahájení RRT a na předchozích dispozicích pacienta. Ze strany nemocného o prognóze rozhoduje zejména stav renálního parenchymu v předchorobí, přítomnost závažných interních komorbidit a v případě urologických nemocných zacho- valá ledvinná tkáň, což se týká hlavně stavů po jednostranné nefrektomii.

Chronické onemocnění ledvin

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je definováno podle doporučení KDIGO z r. 2024 jako abnormality ledvinné struktury nebo funkce, přítomné po dobu nejméně 3 měsíců, s důsledky pro zdraví pacienta (19). Typicky je CKD prezentováno **poklesem glomerulární filtrace** (eGFR), podle níž jsou pacienti řazeni do kategorií G1–G5, přičemž hodnota poklesu eGFR < 60 ml/min (< 1 ml/s) se považuje za středně sníženou a hodnoty eGFR < 15 ml/min jsou již známkou terminálního selhání ledvin (G5). Dalším příznakem je **pozitivní albuminurie** s hodnotou > 30 mg/24 hodin nebo objektivizovaný patologický poměr albumin/kreatinin v moči (UACR) > 3 mg/mmol (Tab. 4).

Do skupiny CKD jsou řazeni také pacienti s chronickou perzistující mikroskopickou hematurií, pozitivním močovým nálezem v mo-

čovém sedimentu (válce, krystaly) a elektrolytovými abnormalitami asociovanými s postižením renálních tubulárních buněk (Tab. 5). Pro úplnost celé problematiky je nezbytné poznamenat, že všechna **tubulární renální onemocnění mohou vést také k vývoji AKI** a tehdy je stav pacienta hodnocen jako AKI nasedající na CKD (acute on chronic).

Přítomnost strukturálních změn v renálním parenchymu, jež charakterizují poměrně specificky změny asociované s CKD lze diagnostikovat pomocí sonografie ledvin a vývodných močových cest anebo CT vyšetřením či magnetickou rezonancí (MR) (Tab. 6)

Z didaktického hlediska se vždy k pacientům s CKD řadí také nemocní po prodělané transplantaci ledviny.

Při stanovení diagnózy CKD je na prvním místě velmi důležité vyloučit AKI, jak bylo popsáno výše. Nejčastější příčinou vzniku CKD

míněno celosvětově s regionálními rozdíly je diabetická nefropatie (DN) následovaná hypertenzní nefropatií. Alarmující je hlavně vzestup incidence CKD asociované s DM 1. typu, která vzrostla v průběhu 30 let (1990–2019) o 75 %, ale u DM 2. typu vzrostla až o 156 % se značným zvýšením mortality o 89 % (DM typ 1) a 172 % (DM typ 2) (23). Podle publikovaných údajů Světové zdravotnické organizace (WHO) stoupla zároveň incidence DM ze 108 milionů v r. 1980 na 422 milionů v r. 2014, a to zejména v zemích s nízkými a středními ekonomickými příjmy a zároveň se DM považuje za nejčastější příčinu slepoty, renálního selhání, amputace dolních končetin, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody (24). Diabetická nefropatie s proteinurií se plně vyvine přibližně u 40 % diabetických pacientů, přičemž nejzávažnějšími rizikovými faktory progresu DN jsou hyperglykemie a hypertenze. Patologické změny v renálním parenchymu zpočátku představují ztlustění glomerulární bazální membrány, která je následovaná ztlustěním tubulární a kapilární bazální membrány, spolu s expanzí mezangiální matrix a proliferací mezangiálních buněk. V pokročilejších stádiích dochází ke tvorbě mezangiálních Kimmelstiel-Wilsonových nodulů, poškození podocytů, k dilataci kapilár s tvorbou mikroaneuryzmat, subintimální hyalinózou a glomerulosklerózou, k atrofii tubulů a rozšíření intersticia s fibrózou a zánětlivou infiltrací (25). Patofyziologie vzniku a vývoje DN je přisuzována oxidativnímu stresu, vzniku při hyperglykemii a hypoxii s uvolněním reaktivních kyslíkových substancí (ROS) cestou aktivace polyolové dráhy, tvorbě produktů pokročilé glykace (AGEs), zvýšení exprese receptorů pro AGEs (RAGEs) a aktivaci zánětu (26). Sonografický nálezu DN i v pokročilém stadiu ledvinového onemocnění nemusí mít typické známky chronické nefropatie a ledviny bývají často naopak zvětšené s poměrně zachovalým parenchymem.

Klinický obraz a patofyziologie CKD

Klinický obraz CKD je v počátečních stádiích onemocnění zvykle nevýrazný, přičemž vyvolávající nemoci určují klinické obtíže pacienta, např. asociované s DM, závažným kardiálním onemocněním anebo ataky makroskopické hematurie při respiračním infektu u IgA

Tab. 4. Klasifikace chronického onemocnění ledvin podle poklesu glomerulární filtrace a albuminurie dle KDIGO 2024 (19)

Snížení GFR	Kategorie		GFR (ml/min/1,73 m ²)		Popis
	G1		≥ 90		Normální nebo vysoká
	G2		60–89		Mírně snížená
	G3a		45–59		Mírně až středně snížená
	G3b		30–44		Středně až výrazně snížená
	G4		15–29		Výrazně snížená
Albuminurie	G5		< 15		Selhání ledvin
	kategorie	AER (mg/24 hod.)	UACR (mg/mmol)	(mg/g)	Popis
	A1	< 0	< 3	< 30	Normální až mírně zvýšená
	A2	30–300	3–30	30–300	Středně zvýšená
Albuminurie	A3	> 300	> 30	> 300	Výrazně zvýšená

AER – míra vylučování albuminu, GFR – glomerulární filtrace, UACR – poměr albumin/kreatinin v moči

Tab. 5. Elektrolytové abnormality asociované s chronickým onemocněním renálních tubulárních buněk (20, 21, 22)

Elektrolytové a jiné abnormality z důvodu nemoci tubulů	<u>Renální tubulární acidóza</u>			
	■ Proximální, distální, smíšený typ – hyperchloremická metabolická acidóza s normální aniontovou mezerou a hypokalemií			
	■ Typ 4 – hyporeninemický hypoaldosteronismus, typická je metabolická acidóza a hyperkalemie			
	<u>Vrozené tubulopatie asociované s metabolickou alkalózou a hypokalemií</u>			
	■ Gitelmanův syndrom – AR dědičnost, mutace genů pro Na ⁺ /Cl ⁻ kotransportér (SLC12A3) a transportéru Mg ²⁺ (TRPM6) v části distálního tubulu senzitivního na tiazidy, patogenní varianty mitochondriální RNA – MT-TF a MT-TI			
	■ Bartterův syndrom – AR dědičnost, mutace genů SLC12A1, KCNJ1, CLCNKB, BSND, CLCNKA a MAGED2 kódujících transport solí (Na ⁺ /K ⁺ /Cl ⁻) – kotransportér, Cl ⁻ kanály na bazolaterální straně membrány, recyklace K ⁺ přes ROMK kanály v tlustém vzestupném raménku Henleovy kličky			
Elektrolytové a jiné abnormality z důvodu nemoci tubulů	■ Liddleův syndrom – AR dědičnost, mutace genů SCNN1A, SCNN1B a SCNN1G kódujících α, β a γ podjednotky sodíkových kanálů (tzv. ENAC) lokalizovaných v aldosteron senzitivní části distálního tubulu a sběrného kanálu			
	<u>Vrozená anebo získaná tubulopatie</u>			
	■ Fanconiho syndrom – porucha vstřebávání látek v proximálním tubulu ledvin – aminoacidurie, glykosurie, hypofosfatemie, hyperchloremická metabolická acidóza, hypokalemie, zvýšená natriureza, hypourikemie, hypokarnitinemie			
	<u>Familiární hypokalciurická hyperkalcemie</u>			
	<u>Tubulointersticiální nefritida</u> – poléková, sekundární při autoimunitním onemocnění, TINU syndrom			
	■ malá proteinurie, leukocyturie, eozinofilurie, přítomnost hyalinních válců v močovém sedimentu, porucha acidifikační schopnosti ledvin			

AR – autozomálně recesivní, RNA – ribonukleová kyselina, TINU syndrom – tubulointersticiální nefritida a uveitida

Tab. 6. Strukturální změny v renálním parenchymu detekovatelné zobrazovacími vyšetřeními

Strukturální abnormality detekovatelné při zobrazovacím vyšetření	■ detekce cyst v parenchymu ledvin (ojedinělé cysty anebo polycystické ledviny)			
	■ nepravidelný povrch ledviny			
	■ velikost ledvin v podélné ose < 10 cm			
	■ hyperechogenita a redukce parenchymu ledvin < 12 mm			
	■ ložiskové procesy v ledvině parenchymu			
	■ chronická hydronefróza (při urolitiáze, nádoru, stenóze ureteru, nemocech prostaty)			
Strukturální abnormality detekovatelné při zobrazovacím vyšetření	■ stavy po operaci ledvin a vývodných močových cest			
	■ solitární ledvina, nebo transplantovaná ledvina			

nefropatie. S poklesem eGFR dochází k rozvoji komplikací CKD, jež jsou jednotlivě popsány níže i s možnostmi jejich ovlivnění. Vystupňované pokročilé chronické selhání ledvin vede do obrazu tzv. uremického syndromu, jenž je výsledkem akumulace uremických toxinů, které by byly za normálních okolností eliminovány ledvinami (Tab. 7). Klinicky je prezentován encefalopatií, nauzeou, zvracením, průjmy a pří-

tomností výpotků (perikardiální, pleurální). Základní patofyziologické procesy asociované s vývojem a progresí CKD jsou hypoxie, aktivace zánětu a fibróza. Aktivace imunitních buněk a porucha střevní mikroflóry navazující na změnu v metabolismu sacharidů a bílkovin přispívá k závažným komplikacím CKD, jako je minerálová a kostní choroba (CKD-MBD) s následným vaskulárním postižením.

Tab. 7. Komplikace chronické nefropatie (27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42)

Chorobný stav	Patofyziologie a možnosti léčby
Albuminurie/Proteinurie u chronické nefropatie	Jeden ze základních markerů CKD Významný rizikový faktor progrese CKD Porucha glomerulární filtrační bariéry pro proteiny – podmíněná např. hyperglykemií, hyperlipidemií, cytokiny, oxidačním stresem, aktivací RAAS Porucha tubulární reabsorpce proteinů Léčba – ACEi, ARBs, SGLT2 inhibitory, finerenon (u DM typ 2 a pozitivní albuminurie) Snížený přísun bílkovin v dietě – 0,8 g/den u CKD G3–G5
Anémie	Snížená produkce erytropoetinu Absolutní nebo funkční deficit železa Léčba je v závislosti na tíži anémie: ■ preparáty železa v perorální nebo injekční formě (u hemodialyzovaných pacientů) ■ roxadustat – perorální inhibitor prolyl hydroxylázy hypoxia inducibilního faktoru – stimuluje tvorbu erytropoetinu (zvykle CKD G4–5) ■ preparáty erytropoetinu – pouze injekční forma (zvykle CKD G4–5) ■ cílem léčby je udržení Hb > 100 g/l a < 130 g/l
Metabolická acidóza	Normochloremická se zvýšenou aniontovou mezerou Ztráta funkčních nefronů s poruchou acidifikace moči a vyloučením vodíkových iontů (H ⁺) a poruchou tubulární amoniogeneze Prevalence stoupá s poklesem eGFR Vede k sarkopenii, CKD-MBD, inzulinové rezistenci, endoteliální dysfunkci a kardiovaskulárnímu poškození Léčba – perorální podávání hydrogenuhličitanu sodného v tabletách (vhodné je udržení [HCO ₃] ⁻ = 20–22 mmol/l)
Hyperkalemie	Snížená renální exkrece draslíku Metabolická acidóza při CKD Renální tubulární acidóza typ 4 – hyporeninemický hypoaldosteronismus Snížená renální odpověď na aldosteron Snížený přísun sodíku a vody do distálních tubulů (srdeční selhání, hypovolemie). Vliv farmakoterapie – blokáda RAAS (ACEi, ARBs, spironolakton), finerenon, kalium šetřící diuretika Léčba: ■ dieta se sníženým přísunem draslíku ■ úprava metabolické acidózy (hydrogenuhličitan sodný perorálně) ■ kličkové diuretikum – furosemid ■ vyloučení vlivu hyperkalemizujících terapie ■ calcium resonium perorálně ■ akutně – podání 10% glukózy 500 ml + 16 j Humulin R intravenózně po dobu 1–2 hodin ■ v akutních stavech – při život ohrožující hyperkalemii je indikována hemodialýza s dialyzačním roztokem s nízkým obsahem draslíku
Hyperurikemie	■ nedostatečné vyloučení kyseliny močové močí ■ v léčbě se podává allopurinol nebo febuxostat při vyloučení jejich kontraindikací ■ dieta s omezením příjmu purinů ■ v současnosti je poměrně zdrženlivý postoj k tzv. preventivní léčbě asymptomatické a nezávažné hyperurikemie u pacientů s CKD (doporučení KDIGO 2024)
Minerálová a kostní choroba (CKD-MBD) Hyperfosfatemie Hypokalcemie Osteoporóza Osteomalacie Renální osteodystrofie Kalcifylaxe Vaskulární kalcifikace	Tradiční (klasická) patofyziologie: ■ s poklesem funkčních nefronů je snížená exprese α-Klotho v distálních tubulech ledvin ■ klesá vylučování fosfátů ■ stoupají koncentrace fosfatoninů (mají fosfaturický efekt) FGF23 a PTH ■ FGF23 a PTH společně snižují expresi sodíko-fosfátových transportérů typu II v ledvinných proximálních tubulech, což vede ke snížení resorpce fosfátů a zvýšení vylučování fosfátů močí ■ snížená až chybějící tvorba vitamínu D3 (kalcitriolu – 1,25 dihydroxy-cholecalciferol) ■ hypokalcemie bývá korigována zvýšením PTH, který vede k uvolnění vápníku z kostí, významná hypokalcemie svědčí pro těžký deficit vitamínu D ■ zvyšuje se aktivita příštítných tělísek a vzniká sekundární hyperparatyreóza ■ zvýšený sklon k urolitiáze Nový patofyziologický náhled: ■ stěvní dysbióza, dysfunkce imunitních buněk, zánět a oxidační stres jsou stále více považovány za důležité faktory, které přispívají k úbytku kostní hmoty a kalcifikaci cév, jež charakterizují CKD-MBD ■ porucha fermentace sacharidů a bílkovin s úbytkem butyrátu a mastných kyselin s krátkým řetězcem způsobí poruchu stěvní bariéry ■ přesun PAMPs vyvolá zánět, spolu s PTH a aktivací imunitních TH17 buněk vede k uvolnění TNFα, který zároveň s prozánětlivou aktivitou těchto buněk podporuje úbytek kostní hmoty Vaskulární kalcifikace jsou sekundární komponentou CKD-MBD: ■ ukládání kalciumfosfátových krystalů v cévní stěně (intima nebo medie) a v srdečních chlopních ■ představují vysoké riziko kardiovaskulárního úmrtí ■ kalcifylaxe – ischemie a gangréna kůže a podkoží Terapie v predialyzačním stadiu CKD: ■ dieta se snížením příjmu fosfátů, podávají se vazače fosfátů perorálně (např. calcium carbonicum, sevelamer – karbonát) ■ suplementace vitamínu D a podávání jeho analogů, aktivátorů receptoru pro vitamin D a kalcia ■ magnezium perorálně – snižuje tvorbu kalciumfosfátových krystalů U pacientů ve stadiu CKD G5D – léčených dialýzou: ■ kteří vyžadují léčbu snižující PTH, jsou doporučována kalcimimetika (např. cinacalcet), kalcitriol nebo analogy vitamínu D, případně kombinace kalcimimetik s kalcitriolem nebo analogy vitamínu D ■ podávají se vazače fosfátů (sevelamer – karbonát) ■ u pacientů s kalcifylaxí je možnost podání thiosulfátu sodného a adekvátně je upraven dialyzační režim

Tab. 7. Komplikace chronické nefropatie (27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42) – pokračování

Akumulace uremických toxinů	Vznikají při poruše funkce ledvin s následkem jejich hromadění v organismu se všemi negativními následky CKD – kachexie, anémie, vaskulární poškození, kancerogenní efekt, pruritus, kardiální poškození, křeče, neuropatie, oxidační stres Exogenní (vznikající v GIT): ■ volné – urea, myoinositol, asymetrický dimethylarginin, kyselina močová, symetrický dimethylarginin ■ vázané na bílkoviny – homocystein, indoxyl sulfát, para-krezyl sulfát, karboxymetylyzin Endogenní: ■ volné – urea, myoinositol, asymetrický dimethylarginin, kyselina močová, symetrický dimethylarginin, β2 mikroglobulin, IL-6, IL-18, IL-10, adiponektin, TNFα, myoglobin, AGEs, lambda FLC
------------------------------------	--

ACEi – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, AGEs – produkty pokročilé glykace proteinů, ARBs – inhibitory receptoru pro angiotenzin II, CKD – chronické onemocnění ledvin, DM – diabetes mellitus, eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace, FGF23 – fibroblastový růstový faktor 23, FLC – volné lehké řetězce imunoglobulinů, GIT – gastrointestinální trakt, G3-5 – stádium chronické nefropatie podle poklesu glomerulární filtrace, IL-6, 8, 10 – interleukin 6, 8, 10, KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcome, PAMPs – s patogenem asociované molekulární vzory, PTH – parathormon, RAAS – systém renin-angiotenzin-aldosteron, SGLT2 inhibitory – inhibitory natrium glukózového kotransportéru, TH 17 – T-helperové lymfocyty 17, TNF α – tumor necrosis factor alfa

Mezi komplikace CKD lze dále řadit hypertenzi, anémii, metabolickou acidózu, hyperkalemii, malnutrici, vystupňovanou aterosklerózu, a také akumulaci uremických toxinů.

Hypertenze a možnosti jejího ovlivnění u CKD

Vysoký krevní tlak má dvojí postavení v případě CKD, protože je jednou z příčin jejího vývoje a také jejím závažným důsledkem, vedoucím k progresi chronické nefropatie. Hypertenze obecně narůstá s postupným zhoršením renálních funkcí a poklesem eGFR (43). Mimo vaskulárního postižení se stenózou renální arterie se typicky jedná o příznak snížení renálních funkcí při probíhající reálním onemocnění např. GN prezentovaná nefritickým anebo nefrotickým syndromem, DN nebo TIN. Patofyziologicky se na vzniku hypertenze u CKD podílí více faktorů, mezi něž patří:

- 1) volumová expanze a retence solí, podmíněná redukcí funkční renální tkáně,
- 2) zvýšená aktivace sympatického nervového systému,
- 3) aktivace a nedostatečná suprese RAAS se zvýšenou produkcí angiotenzinu 2 a aktivací jeho receptoru (AT1),
- 4) vaskulární dysfunkce – strukturální nebo funkční,
- 5) endoteliální dysfunkce,
- 6) porucha tvorby vazoaktivních látek např. NO, prostanoidů, endotelinu-1, EDHF (hyperpolarizační faktor odvozený od endotelu),
- 7) vliv zvýšeného PTH a FGF23 při CKD-MBD s vaskulární kalcifikací,
- 8) aplikace erytropoetinu,
- 9) vliv pohlaví s převážným postižením mužů a samotná uremie (44).

V léčbě hypertenze u CKD jsou na prvním místě preferovány blokátory RAAS, tedy ACEi nebo ARBs, jež jsou podávány pro jejich antiproteinurický a renoprotektivní efekt. S výhodou jsou používány zejména u DN, ale také u pacientů s nefrotickým syndromem vedle další léčby. Jejich komplikací může být nežádoucí hyperkalemie, nicméně její příčina může být u CKD multifaktoriální a je třeba ji pečlivě zohlednit při úpravě medikace. Kromě hyperkalemie může být limitací ACEi a ARBs sklon k závažné hypotenzii a u ACEi také suchý přetrvávající kašel, podmíněný hromaděním bradykininu. Požadované dosažení optimálního krevního tlaku < 120 mmHg systoly u všech nemocných s CKD je vhodné, pokud to pacienti dobře tolerují. Recentně publikované výsledky prospektivní observační humánní studie KNOW-CKD (ClinicalTrials.gov NCT01630486) provedené u 1 758 pacientů s CKD prokázaly, že delší doba systolického krevního tlaku v cílovém rozmezí je spojena s nižším rizikem progresu chronického onemocnění ledvin (45). Nicméně zejména u starších pacientů se sklonem k dehydrataci a pádům je lepší zvolit méně intenzivní antihypertenzivní přístup a léčbu podle potřeby individualizovat. Přidání dalšího preparátu do kombinace k ACEi/ARBs při rezistentním typu hypertenze závisí především na tíži CKD a snížené eGFR. U pacientů s CKD G1–3 jsou přidávány kalciové blokátory a tiazidová anebo tiazidům podobná diuretika. Pokud nadále trvá hypertenze, jsou lékem volby spironolakton anebo jiný antagonist mineralkortikoidních receptorů, eventuálně betablokátor, alfa-1 blokátory nebo centrálně působící antihypertenziva. U nemocných v pokročilém stadiu chronického renálního postižení CKD G4–5 jsou namísto tiazidových diuretik přidávána kličková diure-

tika (furosemid), obecně se nepodávají kalium šetřící diuretika a podle recentního doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH 2023) při skutečně rezistentní hypertenzi je možné podání chlorthalidonu. Jinak jsou podávány rovněž kalciové blokátory, betablokatory, alfa-1 blokátory nebo centrálně působící antihypertenziva (46). Vždy je vhodné zvážit také možnost non-compliance pacienta, který léčbu z nějakého důvodu neužívá, nebo cévní (stenóza renální arterie) či endokrinní příčinu (např. hyperaldosteronismus) rezistentní hypertenze.

Důležitá obecná opatření

Součástí terapie hypertenze a **obecně ovlivnění progresu CKD** jsou nefarmakologická opatření s úpravou životního stylu, s přiměřenou fyzickou aktivitou a redukcí hmotnosti u obézních nemocných, zanecháním kouření a pití alkoholu (47). Přiměřená fyzická aktivita by měla odpovídat fyzickým možnostem pacienta, zejména ve smyslu jeho dalších komorbidit např. plicního a kardiálního postižení. U pacientů s hypertenzí a CKD vyjma nemocných s nefropatií provázenou vysokými ztrátami solí, je důležité také omezení příjmu sodíku – Na⁺ < 2,0 g/den anebo soli – NaCl < 5 g/den (48). Do komplexního managementu léčby pacienta s CKD, je řazena rovněž léčba hyperlipidemie s preferencí terapie statiny, případně ezetimibu ve stadiích CKD G3a–G5, za předpokladu, že nemocní nejsou ještě léčeni dialýzou (47).

Příprava pacienta do chronického dialyzačního nebo transplantačního programu

Obvykle ve stadiu CKD G4 jsou pacienti připravováni k některé z možností RRT, tzn.

chronické hemodialýze, peritoneální dialýze nebo k transplantaci ledviny. V současnosti je k dispozici také domácí hemodialýza, kdy nemocný nemusí docházet na hemodialyzační pracoviště. Podmínkou jsou vhodné domácí podmínky pacienta a asistence další osoby. O vhodnosti typu terapie rozhoduje více faktorů: preference nemocného, kontraindikace některého druhu léčby a pečlivé posouzení ošetřujícího nefrologa, zda je, či není tato léčba adekvátní pro jednotlivého pacienta.

Úprava terapie u pacientů s renálním poškozením

V klinické praxi je nejčastějším problémem mimo rozlišení AKI a CKD rozhodnutí o nutnosti, zdali upravit dávkování nezbytných renálně eliminovaných léků a jakým způsobem. Potenciálně nefrotoxická jsou některá antibiotika, z nichž např. vankomycin, aminoglykosidy či colistin mohou způsobit závažné renální poškození a vznik akutní tubulární nekrózy. Jejich nefrotoxický účinek je závislý na dávce léku a délce terapie s mož-

ností sledování sérových koncentrací léků za pomoci TDM. Pro klinickou denní praxi je důležité, že úvodní dávka život zachraňující (i nefrotoxické) antibiotické terapie u pacientů v těžké sepsi a septickém šoku se nikdy neredukuje podle aktuálních renálních funkcí. Od funkce eliminačního orgánu se odvíjí až udržující dávka léčiva, nejdříve po 24–48 hodinách léčby, a tehdy by měly být dávky léků upravené s ohledem na reziduální funkci ledvin. Nežádoucím poddávkováním léčiva nebo nefrotoxicitě lze zabránit adekvátním monitorováním sérových koncentrací léčiva, zvykle prováděné ve spolupráci s klinickým farmakologem.

V současnosti s dalším rozvojem farmakoterapie kardiálního selhání, diabetického poškození ledvin a proteinurie u CKD vystupuje do popředí léčba SGLT2 inhibitory (glifloziny), které byly původně používány jako perorální antidiabetika ovlivňující vylučování glukózy s bloádou její reabsorpce v proximálních tubulárních buňkách. Jedná se o bezpochyby velmi účinnou terapii sni-

žující riziko zejména kardiovaskulárního úmrtí u diabetiků a obecně proteinurii se snížením rizika progresu do CKD. Důležité je, že v případě kritického stavu, jako je seps, těžká uroinfekce, těžké selhání ledvin, závažný chirurgický výkon, prolongované hladovění, je nezbytné tuto léčbu vysadit pro zvýšené riziko ketoacidózy a prolongované infekce (47).

Závěr

Správné rozpoznání závažnosti ledvinového poškození a zahájení adekvátních preventivních a terapeutických opatření může v mnoha případech zvrátit progresi nefropatie do terminálního stavu. Problematické jsou případy nemocných podstupujících závažné urologické operační výkony s redukcí renálního parenchymu v terénu CKD a AKI vznikající po těchto výkonech na solitární ledvině. Uvedené preventivní postupy a případná konzervativní i dialyzační léčba s minimalizací těžkých komplikací může napomoci ke snížení morbidit této skupiny pacientů.

LITERATURA

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int.* 2012;2:1-138.
2. Xu X, Nie S, Liu Z, et al. Epidemiology and Clinical Correlates of AKI in Chinese Hospitalized Adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(9):1510-1518.
3. Bendall AC, See EJ, Toussaint ND, et al. Community-acquired versus hospital-acquired acute kidney injury at a large Australian metropolitan quaternary referral centre: incidence, associations and outcomes. *Intern Med J.* 2023;53(8): 1366-1375.
4. White KC, Serpa-Neto A, Hurford R, et al. Queensland Critical Care Research Network (QCCRN). Sepsis-associated acute kidney injury in the intensive care unit: incidence, patient characteristics, timing, trajectory, treatment, and associated outcomes. A multicenter, observational study. *Intensive Care Med.* 2023;49(9):1079-1089.
5. Caddeo G, Williams ST, McIntyre CW, et al. Acute kidney injury in urology patients: incidence, causes and outcomes. *Nephrourol Mon.* 2013;5(5):955-961.
6. Herrmann SM, Textor SC. Current Concepts in the Treatment of Renovascular Hypertension. *Am J Hypertens.* 2018;31(2):139-149.
7. Petejová N, Zadražil J, Teplan V, et al. Nefrologie kritických stavů. 1. vydání. Praha: Maxdorf; 2023.
8. Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Ramos AM, et al. Regulated cell death pathways in kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2023;19(5):281-299.
9. Li Y, Wang J. Contrast-induced acute kidney injury: a review of definition, pathogenesis, risk factors, prevention and treatment. *BMC Nephrol.* 2024;25(1):140.
10. Mehran R, Dargas GD, Weisbord SD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *N Engl J Med.* 2019;380(22):2146-2155.
11. Ferenbach DA, Bonventre JV. Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(5):264-276.
12. Juurlink DN, Gosselin S, Kielstein JT, et al. EXTRIP Work-

- group. Extracorporeal Treatment for Salicylate Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the EXTRIP Workgroup. *Ann Emerg Med.* 2015;66(2):165-181.
13. King JD, Kern MH, Jaar BG. Extracorporeal Removal of Poisons and Toxins. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(9):1408-1415.
14. Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ, et al. Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. Extracorporeal Treatment for Metformin Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. *Crit Care Med.* 2015;43(8):1716-1730.
15. Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup [online]. Dostupné z: <http://www.extrip-workgroup.org>.
16. Dellinger RP, Rhodes A, Evans L, et al. Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med.* 2023;51(4):431-444.
17. Joannidis M, Druml W, Forni LG et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017: Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2017;43(6):730-749.
18. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet.* 2019;394(10212):1949-1964.
19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S117-S314.
20. Viering D, Schlingmann KP, Hureau M, et al. Genomics England Research Consortium. Gitelman-Like Syndrome Caused by Pathogenic Variants in mtDNA. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33(2):305-325.
21. Fulchiero R, Seo-Mayer P. Bartter Syndrome and Gitelman Syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(1):121-134.
22. Mubarik A, Anastasopoulou C, Riahi S, et al. Liddle Syndrome. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 30725596.
23. Deng Y, Li N, Wu Y, et al. Global, Regional, and National Burden of Diabetes-Related Chronic Kidney Disease From

- 1990 to 2019. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:672350.
24. World Health Organization. Diabetes mellitus. 5. April 2023. Available from: <http://www.who.int>.
25. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(12):2032-2045.
26. Jin Q, Liu T, Qiao Y, et al. Oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy: role of polyphenols. *Front Immunol.* 2023;14:1185317.
27. Liu D, Lv LL. New Understanding on the Role of Proteinuria in Progression of Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1165:487-500.
28. Patschan D, Patschan S, Ritter O. Chronic Metabolic Acidosis in Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res.* 2020;45(6):812-822.
29. Klaboch J, Opatrná S, Matoušovic K, et al. Konečné stadium chronického onemocnění ledvin a metabolická acidóza [End stage of chronic kidney disease and metabolic acidosis]. *Vnitř Lek.* 2012;58(7-8):519-524.
30. Copur S, Sag AA, Afsar B, et al. Complications of metabolic acidosis and alkalinizing therapy in chronic kidney disease patients: a clinician-directed organ-specific primer. *Int Urol Nephrol.* 2020;52(12):2311-2320.
31. Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, et al. Iron Deficiency in Chronic Kidney Disease: Updates on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(3):456-468.
32. Ku E, Del Vecchio L, Eckardt KU, et al. for Conference Participants. Novel anemia therapies in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2023;104(4):655-680.
33. Wang B, Li ZL, Zhang YL, et al. Hypoxia and chronic kidney disease. *EBioMedicine.* 2022;77:103942.
34. Sampani E, Theodorakopoulou M, Iatridi F, et al. Hypokalemia in chronic kidney disease: a focus on potassium lowering pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2023;24(16):1775-1789.

35. Borrelli S, Matarazzo I, Lembo E, et al. Chronic Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease: An Old Concern with New Answers. *Int J Mol Sci.* 2022;23(12):6378.
36. Ramirez-Sandoval JC, Madero M. Treatment of Hyperuricemia in Chronic Kidney Disease. *Contrib Nephrol.* 2018;192: 135-146.
37. Lim YJ, Sidor NA, Tonial NC, et al. Uremic Toxins in the Progression of Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Mechanisms and Therapeutic Targets. *Toxins (Basel).* 2021;13(2):142.
38. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017;92(1):26-36.
39. Evenepoel P, Stenvinkel P, Shanahan C, et al. Inflammation and gut dysbiosis as drivers of CKD-MBD. *Nat Rev Nephrol.* 2023;19(10):646-657.
40. Yamada S, Nakano T. Role of Chronic Kidney Disease (CKD)-Mineral and Bone Disorder (MBD) in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease in CKD. *J Atheroscler Thromb.* 2023;30(8):835-850.
41. Pazianas M, Miller PD. Osteoporosis and Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD): Back to Basics. *Am J Kidney Dis.* 2021;78(4):582-589.
42. Rosner MH, Reis T, Husain-Syed F, et al. Classification of Uremic Toxins and Their Role in Kidney Failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(12):1918-1928.
43. Sternlicht H, Bakris GL. The Kidney in Hypertension. *Med Clin North Am.* 2017;101(1):207-217.
44. Ameer OZ. Hypertension in chronic kidney disease: What lies behind the scene. *Front Pharmacol.* 2022; 13:949260.
45. Park CH, Kim HW, Joo YS, et al; KNOW-CKD (KoreaN Cohort Study for Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease) Investigators. Findings from the KNOW-CKD Study indicate that higher systolic blood pressure time in target range is associated with a lower risk of chronic kidney disease progression. *Kidney Int.* 2024;105(4):835-843.
46. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41(12):1874-2071.
47. Levin A, Ahmed SB, Carrero JJ, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: known knowns and known unknowns. *Kidney Int.* 2024;105(4):684-701.
48. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021;99(3S):S1-S87.