

## **Doporučený postup pro praktické lékaře**

### **Základy nefrologie**

**Definice pojmů, akutní selhání ledvin, chronické onemocnění ledvin, hypertenze a ledviny, diabetes mellitus a ledviny**

Autoři: Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.  
Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.  
Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.  
MUDr. Pavel Brejník

Oponenti:  
Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc.  
MUDr. Otto Herber

## Obsah

1. Vymezení pojmů	
1.1. Oligurie a anurie	3
1.2. Polyurie a polydipsie	3
1.3. Polakisurie, dysurie, strangurie	4
1.4. Bolesti v bederní krajině	5
1.5. Hematurie	6
1.6. Leukocyturie a bakteriurie	7
1.7. Proteinurie a albuminurie	8
2. Akutní selhání ledvin (ASL)	10
2.1. Definice, klasifikace, kritéria	10
2.2. Epidemiologie	11
2.3. Etiologie a patofyziologie	11
2.4. Průběh	12
2.5. Klinické projevy	12
2.6. Vyšetření u nemocného	12
2.7. Léčba	13
2.8. Prognóza	14
2.9. Prevalence	15
3. Chronické onemocnění ledvin (CKD)	15
3.1. Definice	15
3.2. Epidemiologie	17
3.3. Přirozený průběh	18
3.4. Patogeneze	18
3.5. Metody vyšetřování ledvinných funkcí	19
3.6. Ovlivnění progresu	20
3.7. Klinický obraz a léčba	22
3.8. Diferenciální diagnostika	24
3.9. Organizační opatření v rámci péče o nemocné	24
4. Hypertenze, ateroskleróza a ledviny	26
4.1. Benigní nefroskleróza	27
4.2. Maligní nefroskleróza	27
4.3. Renální hypertenze	28
4.4. Aterosklerotické postižení ledvin	31
5. Diabetes mellitus a ledviny	32
5.1. Definice, epidemiologie a patofyziologie	32
5.2. Klinická charakteristika	32
5.3. Diagnostika	33
5.4. Léčba	34
Literatura	36

## 1. Vymezení pojmů

### 1.1. Oligurie a anurie

1.1.1.: Definice: Oligurie: množství moči <500ml/24h (tj. <20ml/h)

Anurie: množství moči <100ml/24h (tj. <5ml/h)

#### 1.1.2.: Etiologie

- Funkční oligurie; nejčastěji se vyskytuje při dehydrataci především u starších lidí, kteří málo pijí či mají průjem, u mladších jedinců při extrémním pocení nebo zvracení

Může být navozena léky: inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACEi), nesteroidními antiflogistiky (NSA), cyklosporinem A

**CAVE** na hypotenzi při přílišné antihypertenzní terapii, včetně terapie diuretiky

- Akutní selhání ledvin (ASL) renálního původu; rychle progredující glomerulonefritidy (RPGN), akutní tubulární nekróza (ATN), otravy a další

- Chronické onemocnění ledvin (CKD) ve stádiu konečného selhání (ESKD)

- Obstrukce močových cest; např. při benigní hypertrofii prostaty (BHP), urolitiáze či gynekologických tumorech, případně navozená léky

#### 1.1.3.: Klinický obraz, diagnostika, terapie

Závisí na etiologii:

Funkční (prerenální) oligurie; klinický obraz: projevy dehydratace, často hypotenze, tmavá (koncentrovaná) moč

diagnostika: specifická hmotnost moči > 1025, vysoká osmolalita moči

(>400mmol/kg), Na<sup>+</sup> v moči < 20 mmol/l

terapie: rehydratace a substituce iontů podle laboratorních nálezů

(**CAVE** u ASL na nebezpečí převodnění! zejména u kardiaků)

ASL: někdy příznaky urémie (nauzea, zvracení, dušnost), hypertenze, často v návaznosti na febrilní stav či léky - alergická tubulointersticiální nefritida (TIN), systémové projevy

diagnostika: aktivní močový sediment (hematurie/proteinurie); pozitivní protilátky

(např. protilátky proti cytoplazmě neutrofilních leukocytů – ANCA nebo protilátky proti bazální membráně glomerulů- anti-GBM, někdy snížení C3 složky

komplementu); Na<sup>+</sup> v moči > 20 mmol/l, specifická hmotnost moči 1010-1020;

přesné určení pomocí renální biopsie (RB)

léčba: závisí na etiologii, vždy na specializovaném nefrologickém pracovišti

Obstrukce močových cest (tumory malé pánve, hyperplazie prostaty): naplněný močový měchýř (**CAVE** paradoxní ischurie), bolesti v podbříšku, akutní retence moči, někdy nauzea a zvracení

diagnostika: ultrazvukové (USG) vyšetření močových cest

terapie: derivace moči močovou cévkou (případně epicystostomií), u obstrukce na úrovni ureterů zavedení ureterálních stentů či punkční nefrostomie

### 1.2.: Polyurie a polydipsie

1.2.1.: Definice – polyurie: objem vyloučené moči > 3500 ml/24h; polydipsie: nadměrná žízeň

#### 1.2.2.: Etiologie

- polyurie při vysokém příjmu tekutin (jakékoli etiologie)

- diabetes mellitus (DM) - nejčastěji

- alkohol (blokáda antidiuretického hormonu; vliv i volumu v případě konzumace piva)
- po léčích: saluretika, amfotericin B, tolvaptan
- nefrogenní: CKD, polyurická fáze ASL, intersticiální onemocnění ledvin
- diabetes insipidus: centrální či nefrogenní (vrozený x získaný, např. po terapii lithiem, metoxyfluranem)

**CAVE:** v pozdních fázích gravidity je možná zvláštní forma spojená s hypernatremií

- poruchy iontů: dlouhotrvající hyperkalcémie nebo hypokalémie
- psychogenní polydipsie: neorganická polydipsie

**CAVE:** nykturii u kardiální nedostatečnosti neoznačovat mylně za polyurii

### 1.2.3.: Diagnostika

- anamnéza: předchorobí (metabolismus, ledviny, psychózy), užívání léků, konzumace alkoholu, rodinná anamnéza (familiární, nefrogenní diabetes insipidus)
- fyzikální vyšetření: známky dehydratace, hyperhydratace spíše vzácně
- laboratorní vyšetření: glykémie (jakákoli hyperglykémie může vést k polyurii), Na<sup>+</sup> (hypernatremie), sérový kreatinin – S<sub>Kr</sub> (↑ u nefrogenních příčin), ionty (Ca<sup>2+</sup> ↑, K<sup>+</sup> ↓), krevní obraz (KO) – hemokoncentrace, vyšetření močového sedimentu či testovací proužky (glykosurie, někdy mírná proteinurie), osmolalita a specifická hmotnost moči snížené (diabetes insipidus vyloučen při osmolalitě >800mmol/kg v ranní moči)
- hospitalizace při diferenciatně diagnostických problémech (koncentrační pokus) nebo při celkově nepříznivém stavu vyžadujícím infúze

### 1.2.4.: Terapie

V závislosti na etiologii; často není ovlivnění příčiny možné, v tom případě symptomatická léčba s omezením přívodu NaCl a bílkovin v potravě (zmenšení objemu moči).  
U nefrogenních forem malé dávky thiazidových diuretik (vylučují více soluty než vodu), někdy podávání NSA (blokuji vazodilatační prostaglandiny v ledvinách).

## 1.3.: Polakisurie, dysurie, strangurie

1.3.1.: Definice polakisurie: časté nucení na močení s vyprazdňováním malého množství moči. Celkové množství moči vyloučené za den je normální.

- dysurie: obtížné močení, často bolestivé, kdy je nutné zapojit nitrobřišní lis k vymočení
- strangurie: pálivá, řezavá bolest při močení

### 1.3.2.: Etiologie

Tab. 1.1. Nejčastější příčiny polakisurie, dysurie a strangurie

Etiologie	Polakisurie	Dysurie/ strangurie
Akutní cystitida	+	+
Uretritida	+	+
Neoplazie močového měchýře	+	(+)
Akutní prostatitida	+	+
BHP, karcinom prostaty	+	-
Strikтуры uretry, svrašťelý měchýř	+	-
Akutní pyelonefritida	(+)	(+)
Draždivý měchýř (overactive bladder)	+	-

*BHP: benigní hypertrofie prostaty*

### 1.3.3.: Diagnostika

- anamnéza: recidivující infekce močových cest (IMC), gravidita, bolesti v bederní krajině, horečka, nevolnost, někdy makroskopická hematurie
- fyzikální vyšetření: bolestivý poklep nad bederní krajinou, vyšetření per rectum (BHP? neoplazie?), bolestivost při palpaci ureterálních bodů či nad symfýzou při infekcích
- laboratorní vyšetření: testovací proužky, močový sediment, urikult; u mužů vhodné vyšetření prostatického antigenu (PSA), u žen gynekologické vyšetření
- USG močových cest: při maximálně naplněném močovém měchýři a po vymočení (vhodné k výpočtu močového rezidua)

**CAVE:** intenzita bolesti nemusí vždy odpovídat klinické závažnosti! Cystitida u žen často recidivuje bez poškození funkce ledvin. IMC u starších mužů s BHP může být oligosymptomatická, ale může rychle způsobit snížení funkce ledvin.

**1.3.4.: Terapie:** by měla zahrnovat jednak režimová opatření a dále léčbu symptomatické IMC.

Mezi režimová opatření patří: dostatečný příjem tekutin, prevence prochlazení, vymočení po pohlavním styku (ženy), intimní hygiena, atd.

Vlastní léčba IMC zahrnuje antibiotika (ATB), nejlépe dle citlivosti. Při recidivujících IMC dlouhodobá chemoprophylaxe ATB, imunostimulace (Uro-vaxom, Blokurima URO+), autovakcinace, enzymoterapie (Wobenzym), přírodní extrakty (z brusinek či kombinované, např. Canephron). Zvážit lze i intravezikální instilaci přípravků obsahujících hyaluronát sodný.

## 1.4.: Bolesti v bederní krajině

### 1.4.1.: Etiologie

Tab. 1.2. Nejčastější příčiny bolestí v bederní krajině

Charakter bolesti	Odkaz na etiologii
Pokleповá bolest	Akutní pyelonefritida
Tupá, trvalá bolest	Akutní pyelonefritida, městnání moči (BHP, pokročilý adenokarcinom ledviny nebo urotelový karcinom), edém ledvin při postižení tubulointersticia
Kolikovitá bolest	Nefrolitiáza, vzácněji krevní koagula (neoplázie), odchod nekrotických papil při analgetické nefropatii

*BHP: benigní hypertrofie prostaty*

**CAVE:** u nebakteriální nefritidy jsou bolesti vzácné.

### 1.4.2.: Diagnostika

- anamnéza: charakter bolesti, barva moči (makroskopická hematurie?), celkový stav, horečka, předchorobí, odchod konkrementů, léky
- fyzikální vyšetření: pokleповá bolestivost bederní krajiny (tapotement), vyšetření per rectum (nálezn na prostatě, Douglasův prostor? zvětšená děloha?), vzhled moči, popř., přecedit moč přes filtr (konkrementy? koagula?)

- laboratorní vyšetření: testovací proužky, močový sediment, urikult, KO, S<sub>Kr.</sub>, S<sub>urea</sub>, laboratorní analýza konkrementu (je-li zachycen)
- USG ledvin a močových cest
- **Diferenciální diagnostika:** lumbago, biliární kolika, infarkt sleziny, adnexitida

## 1. 5.:Hematurie

1.5.1.:Definice - příměs krve v moči

Makroskopická: viditelné červené zbarvení moči od 1ml krve/l moči.

Mikroskopická: zrakem nedekovatelná příměs krve v moči, >3 erythrocyty (ery)/zorné pole při vyšetření močového sedimentu.

**CAVE:** Hematurii může způsobit i vaginální krvácení, u žen je třeba se na tuto možnost aktivně zeptat.

### 1.5.2.:Etiologie

- prerenální: hemoragická diatéza při trombocytopenii/trombocytopatii nebo koagulopatii, způsobená léky (dikumarinové deriváty, přímá orální antikoagulancia - DOAC, duální antiagregace), hemolytická anémie
- renální: nefrokalcinóza, tumory ledviny, glomerulonefritidy (GN), akutní pyelonefritida, TIN, polycystická choroba ledvin (PCHL), tuberkulóza (TBC) ledvin, poranění ledvin, infarkt ledviny, trombóza renální žíly, cévní malformace ledvin, parainfekční (infekční endokarditida, spála, záškrť), renální postižení při systémových onemocněních (kolagenózy, vaskulitidy), ponámahová hematurie (např. po vytrvalostním běhu)
- postrenální: konkrementy, hemoragická cystitida a uretritida, způsobená léky (cyklofosfamid), po iradiaci malé pánve, trauma, tumor (často první příznak u papilomů nebo tumorů měchýře), onemocnění prostaty

### 1.5.3.:Diagnostika

- anamnéza: makroskopická?, bolesti?, dysurie?, polakisurie?, horečka?, léky?  
Předchorobí: angína a následná poststreptokoková GN či IgA nefropatie, arteriální hypertenze (AH)?, změny hmotnosti (↓svědčí pro tumor, ↑ pro nefrotický syndrom - NS), paraneoplastické příznaky, rodinná anamnéza: PCHL? poruchy sluchu (Alportův syndrom) či jiné vrozené abnormality?
- fyzikální vyšetření: vyšetření břicha se zaměřením na vyšetření ledvin, per rectum, krevní tlak (TK), otoky, změny na kůži (petechie) + další známky hemoragické diatézy, změny na kloubech (známky artritidy?)
- laboratorní vyšetření:
  - testovací proužky: hranice průkaznosti 5-10 ery / $\mu$ l (odpovídá 3-5 ery na zorné pole v sedimentu); **CAVE:** falešně pozitivní také při hemoglobinurii a myoglobinurii
  - močový sediment: nutné vyšetřit do 1-2 h po vymočení, jinak dojde v důsledku osmotických změn k lýze ery s uvolněním hemoglobinu a počet ery již není hodnotitelný!
    - v současnosti preferováno vyšetření močového sedimentu průtokovým cytometrem (norma do 10 ery/ $\mu$ l)
    - vzácně: přítomnost erythrocytárních válců (= průkaz glom. původu)
  - ery ve fázovém kontrastu:> 80 % dysmorfních a/nebo > 5 % akantocytů svědčí pro glomerulární původ

- v případě podezření na nádor cytologické vyšetření moči  
**CAVE:** při nebolestivé hematurii vždy nutno vyloučit tumor (urologické vyšetření)
- KO, S<sub>Kr</sub>
- USG ledvin a močových cest (případně malé pánve)
- Urologické vyšetření při dif. diagnostických obtížích, při makroskopické hematurii neglomerulární etiologie (nejlépe ještě v době krvácení)
- RB je ke zvážení při glomerulární hematurii (zejména je-li současně přítomna proteinurie)

U 10-15% pacientů se etiologii nepodaří objasnit. Pak jde nejspíše o benigní hematurii s normální funkcí ledvin a normálním TK a fyziologickou proteinurií. Zpočátku jsou u těchto nemocných nutné časté kontroly močového nálezu a funkce ledvin, při stabilizaci prodloužení intervalů kontrol. Nutné i kontroly USG (možnost vzniku tumoru).

### **Diferenciální diagnóza červeného zbarvení moči (*nutné odlišit od pravé hematurie*)**

- hemoglobinurie: důsledek hemoglobinémie při těžké hemolýze; při použití testovacích proužků pozitivita na krev, ale v sedimentu nejsou ery, sérum zbarveno do červena
- myoglobinurie: např. po těžkých poraněních (crush syndrom, rabdomyolýza), po infarktu myokardu, po sportovních výkonech (např. karate, maratónský běh); při použití testovacích proužků pozitivita na krev, ale v sedimentu nejsou ery, sérum je ale čiré
- červené zbarvení moči po lécích: sulfonamidy, metronidazol, aminophenazon, phenytoin, rifampicin, methylodopa; test proužky je negativní.
- červené zbarvení moči po potravinách: červená řepa, ostružiny, potravinářská barviva, fenolftalein; test proužky je negativní
- u porfyrií, intoxikací (olovo, barbituráty, metylalkohol), uráty v moči, alkaptonurie, jaterních onemocnění, insuficience pankreatu. Strádat moč po dobu 24h, uchovávat ve tmě a v chladu (4-8 °C) a odeslat do specializované laboratoře. V sedimentu chybí ery.

## **1.6.: Leukocyturie a bakteriurie**

1.6.1.: Definice: *leukocyturie*: přítomnost leukocytů v moči; patologická hodnota je > 5 leukocytů v zorném poli (CAVE: vždy použijte referenční hodnoty dané laboratoře).

Bakteriurie: přítomnost bakterií v moči; signifikantní bakteriurie: > 10<sup>4</sup> bakterií/ml moči.

**CAVE:** není synonymem pro IMC (definice IMC: bakteriurie a zánětlivá reakce močových cest)

*Asymptomatická bakteriurie*: trvalá významná bakteriurie bez dalších příznaků. Často bývá spojena s leukocyturií. U mužů a u dětí bývá obvykle projevem poškození močového traktu (anatomické abnormality, urolitiáza apod.). Léčba je doporučena pouze u těhotných žen, u imunosuprimovaných pacientů a před operačními zákroky.

### **1.6.2.: Etiologie**

Leukocyturie bez prokazatelné bakteriurie: zaležená IMC, TIN, gonorea, urogenitální TBC, trichomonáza, kandidóza, atypické infekce (mykoplazma, chlamydie, ureaplazma), karcinom prostaty, tumor močového měchýře, méně často GN (i v rámci systémových chorob), gynekologické tumory s prorůstáním do moč. cest

Leukocyturie s bakteriurií: IMC, pyelonefritida

### 1.6.3. Klinický obraz:

Leukocyturie je často bezpříznakovým náhodným nálezem. Při bakteriurii časté známky zánětu močových cest, výtok z močové trubice či fluor u žen.

#### 1.6.4.: Diagnostika

- testovací proužky: pro bakteriurii svědčí pozitivní nitrity (jako průkaz zárodků redukujících nitráty na nitrity). **CAVE:** negativní nález bakteriurii nevylučuje!
- močový sediment: je možný okamžitý průkaz bakterií (ale někdy komplikováno znečištěním), trichomonád, kvasinek, leukocytových válců (pyelonefritida)
- urikult: vyšetření středního proudu moči po očištění zevního ústí močové trubice; vyšetřit čerstvou moč, neboť generační čas bakterií je velmi krátký; při podezření na mykotické infekce kultivace na speciálních půdách
- průkaz atypických agens z moči pomocí polymerázové řetězové reakce (chlamydie, ureaplazma, mykoplasma)
- USG močových cest
- při nejasnostech urologické (a případně nefrologické) vyšetření

#### 1.7.: Proteinurie a albuminurie

##### 1.7.1.: Definice:

Proteinurie je stav, kdy je v moči přítomný obsah bílkoviny zvýšený nad fyziologickou normu. Diagnostika je založena na vyšetření celkové bílkoviny a albuminu v moči, méně často je vyšetřována močová exkrece jednotlivých dalších močových proteinů.

Pro včasné odhalení počínajícího poškození ledvin u diabetiků a hypertoniků má význam stanovení albuminu v moči. V malém množství je albumin přítomen v moči fyziologicky.

Albumin je však první protein, který se dostává do moči ve zvýšeném množství u incipientního glomerulárního poškození – tento stav je historicky označován jako mikroalbuminurie. Podle současných aktuálních doporučení bychom jej již neměli používat; jedním z důvodů je i skutečnost, že jakákoliv zvýšená albuminurie představuje riziko vzniku kardiovaskulárních (KV) komplikací. V poslední době se doporučuje stanovovat močové poměry: bílkovina/kreatinin (PCR, protein-creatinine ratio) nebo častěji albumin/kreatinin (ACR, albumin-creatinine ratio), stanovené v náhodném vzorku moči (nejlépe v prvním ranním vzorku) – viz Tabulka 3.3.

Je třeba si uvědomit, že proteinurie může být ovlivněna celou řadou zevních vlivů (fyziická aktivita, ortostáza, snížený/zvýšený příjem proteinů, febrilie), které je potřeba při jejím vyhodnocení zohlednit. Přesná kvantifikace proteinurie není (s výjimkou nefrotické) zavedena, ale obvykle jako malou označujeme proteinurii do 0,5 g/24-h (PCR < 50 g/mol), jako velkou (resp. nefrotickou) pak proteinurii  $\geq 3,5$ g/24-h (PCR > 350 g/mol).

Jako selektivní proteinurii označujeme takovou, kdy v moči je obsažen zejména albumin a v malé míře bílkoviny o malé molekulové hmotnosti (např. orosomukoid,  $\alpha$ -1-antitrypsin či transferin); poměr albuminu a imunoglobulinu (Ig) G bývá větší než 30.

##### 1.7.2.: Etiologie

- prerenální nebo „přetékající“ (množství vyloučených proteinů překračuje tubulární práh pro jejich resorpci a katabolismus u primárně intaktní ledviny): mnohočetný myelom (Bence-Jonesův protein, lehké řetězce Ig), hemoglobinurie, myoglobinurie
- glomerulární (selektivní - především albumin; neselektivní – všechny proteiny plazmy včetně Ig): GN, systémová onemocnění glomerulů (DM, systémový lupus erytematodes - SLE, autoimunitní onemocnění, amyloidóza), těhotenská nefropatie (gestóza)



- tubulární (charakterizovaná přítomností N-acetyl- $\beta$ N-D-glukosaminidázy- NAG,  $\alpha$ 1-mikroglobulinu,  $\beta$ 2-mikroglobulinu): TIN, ASL, toxické poškození tubulů (např. rtuť, olovo, kadmium).
- postrenální (charakterizovaná přítomností uromodulinu,  $\alpha$ 2-makroglobulinu, apolipoproteinu A1): sekrece tubulárních proteinů do močových cest; např. při krvácení a infekci vývodných močových cest
- ortostatická (albumin): např. u vystupňované bederní lordózy hlavně u mladých mužů. Jde o nejčastější proteinurii u jinak asymptomatických dětí a mladistvých (do 30 roku věku).
- lehká transitorní proteinurie také při horečce a těžké fyzické zátěži.

### 1.7.3.: Diagnostika: z první ranní moči, poté co se pacient před ulehnutím vymočil

- anamnéza: bolesti, přírůstek (otoky) nebo úbytek hmotnosti, předchorobí (AH, DM, infekce), tělesná zátěž
- fyzikální vyšetření: sledovat především periferní otoky, poklep a palpce bederní krajiny, TK
- laboratorní vyšetření:
  - **testovací proužky:** průkaznost 20mg/100ml; prokazují téměř výhradně jen albumin. Mají velmi nízkou senzitivitu a specificitu. **CAVE:** možnost falešné pozitivivity při silně alkalické moči; možnost falešné negativity při průkazu proteinů jiných než albumin (např. prerenální proteinurie způsobená hemoglobinem či myoglobinem, Bence-Jonesova proteinurie anebo způsobená volnými lehkými řetězci; tubulární proteinurie s převahou uromodulinu či dalších makroproteinů). Vyšetření je výrazně závislé na stavu hydratace nemocného, resp. na koncentrovanosti vyšetřovaného vzorku moči.
  - U pacientů s pozitivním nálezem při vyšetření testovacím proužkem má být přítomnost proteinurie nebo albuminurie vždy ověřena kvantitativním stanovením poměru ACR nebo PCR.**
  - kvantitativní stanovení proteinurie za 24h (norma < 150 mg/24h). Provádí se různými biochemickými metodami. Sběr moči za 24 hod. se dnes pro svoji náročnost pro pacienta (vedoucí k významné nepřesnosti) již opouští, jednoznačně by se neměly provádět časované sběry, které zahrnují jen noční periodu (falešně nízké hodnoty). Nahrazuje se testem PCR (viz níže).
  - průkaz albuminurie:
    - Micral-test: testovací proužek pro detekci „mikroalbuminurie“. Semikvantitativní stanovení (0, 10, 20, 50 nebo 100 mg/l). Vhodný jen pro screening a depistáže, nevhodný pro dlouhodobé sledování. **CAVE:** přesně dodržovat návod k použití (doba ponoření, čas k odečtení).
    - albuminurie z 24 hodinového sběru moči. Norma do 30mg/24 hod. Dva ze tří pozitivních vzorků odebraných v průběhu 3-6 měsíců již jednoznačně určují přítomnost incipientního diabetického onemocnění ledvin (DKD; dříve označovaného jako DN). Pacienti s DM by měli být testováni na přítomnost albuminurie minimálně 1x ročně.
    - poměr PCR či ACR jsou dnes jednoznačně preferovány pro dobrou specificitu i senzitivitu a nezávislost na sběru moči. Validita těchto testů se úměrně snižuje s horšící se renální funkcí ( $S_{Kr} > 250 \mu\text{mol/l}$ ). O perzistentní albuminurii mluvíme u jedinců, kteří mají alespoň dvě kvantitativní vyšetření moči na albuminurii pozitivní (resp. zvýšenou nad horní mez). Viz tabulka 3.3.
    - elektroforéza a imunofixace moči: k diferenciaci jednotlivých typů proteinurie

## 2. Akutní selhání ledvin

### 2.1. Definice, terminologie, klasifikace ASL

ASL se vyznačuje náhlým poklesem renálních funkcí spojeným s retencí dusíkatých látek a dalších katabolitů. Současné definice pracují s pojmy AKI (acute kidney injury), což je náhlé poškození ledvin, které vede během 48 hodin k poklesu ledvinných funkcí a je spojené s absolutním či relativním vzestupem  $S_{kr}$  či se snížením diurézy; AKD (acute kidney disease), které se vyvíjí z AKI trvajících více jak 7 dní a je ve většině případů spojené s nějakou formou strukturálního poškození ledvin; pojem ASL je vnímán jako akutní poškození ledvin vyžadující náhradu funkce ledvin. Jako první klasifikační systém používající pojem AKI byl navržen systém RIFLE, později byl tento klasifikační systém upraven do podoby klasifikačního systému AKIN (a systému KDIGO, který se od AKIN liší nepatrně).

#### *Klasifikační systém RIFLE*

Akronym RIFLE zahrnuje 3 úrovně nedostatečnosti funkce ledvin: **R**isk čili riziko poruchy funkce ledvin, **I**njury čili poškození funkce ledvin a **F**ailure čili selhání funkce ledvin, a dva klinické výstupy/následky, definované dobou závislosti na náhradě funkce ledvin – **L**oss (přechodná ztráta funkce ledvin vyžadující dialýzu) a **E**nd-stage kidney disease - ESKD (konečné/trvalé selhání ledvin; dříve označované jako ESRD). Základem definice a klasifikace AKI je užití dvou kritérií: vzestup  $S_{kr}$  proti pacientově normě, případně vzestup  $S_{kr}$  v absolutních číslech, a pokles hodinové diurézy za 6, 12 a 24 hodin.

#### *Modifikovaný klasifikační systém AKIN*

AKIN používá klasifikační systém se třemi stupni závažnosti (AKI stadium 1 = *Risk*, AKI stadium 2 = *Injury*, AKI stadium 3 = *Failure*). Kategorie Loss a ESKD nejsou součástí systému (tab. 2.1). Ve stadiu AKI 1 (jinak totožném s kategorií Risk dle RIFLE) byl nově zakomponován i malý nárůst  $S_{kr}$ . Pacienti léčení dialýzou jsou automaticky zařazováni do stadia 3. Klasifikační systém AKIN, podobně jako systém RIFLE, je založen jednak na posouzení diurézy a dále na posouzení akutních změn  $S_{kr}$ ; výpočtové rovnice odhadu glomerulární filtrace (eGFR) nelze použít s ohledem na nestabilní koncentrace kreatininu v séru. Určitým úskalím tohoto konceptu může být obtížná identifikace výchozí (základní) hodnoty  $S_{kr}$  v období před vznikem AKI.

Tab. 2.1. Diagnostická kritéria pro akutní selhání ledvin dle klasifikačního systému RIFLE a AKIN

Stadium AKI	Diuréza	Změny $S_{kr}$	
	Systémy RIFLE/AKIN	Systém RIFLE	Systém AKIN
1	< 0,5 ml/kg/h trvajících 6 - 12h	Kategorie Risk: $S_{kr}$ zvýšen $\geq 1,5$ x za 7 dní	Zvýšení $S_{kr}$ 1,5 – 2 x proti výchozí hodnotě či absolutní vzestup $S_{kr}$ o $\geq 26$ $\mu\text{mol/l}$ za 48 h
2	< 0,5 ml/kg/h trvajících $\geq 12$ h	Kategorie Injury: $S_{kr}$ zvýšen $\geq 2$ x	Zvýšení $S_{kr}$ > 2 - 3 x proti výchozí hodnotě
3	< 0,3 ml/kg/h trvajících $\geq 24$ h či anurie $\geq 12$ h	Kategorie Failure: $S_{kr}$ zvýšen $\geq 3$ x či vzestup $S_{kr}$ na $\geq 354$ $\mu\text{mol/l}$ (s akutním	Zvýšení $S_{kr}$ > 3 x proti výchozí hodnotě či absolutní vzestup $S_{kr}$ na $\geq 354$ $\mu\text{mol/l}$ (s akutním

		vzestupem o > 44 μmol/l) či zahájení RRT	vzestupem o > 44 μmol/l) či zahájení RRT
kategorie Klinický následek/výstup		Loss (přechodná ztráta funkce ledvin) Závažné ASL s nutností RRT > 4 týdny a < 3 měsíce	
		ESKD (konečné selhání ledvin) Závažné ASL trvajících > 3 měsíce	

*AKI: acute kidney injury; ASL: akutní selhání ledvin; ESKD: end stage kidney disease; RRT: renal replacement therapy;*

## 2.2. Epidemiologie ASL

Epidemiologie AKI se významně liší v závislosti na odlišných skupinách populace. Mezi rizikové faktory AKI patří: vyšší věk, mužské pohlaví, vyšší výskyt komorbidit, vyšší počet diagnostických a terapeutických zákroků a porucha funkce dalších orgánů a konečně zvyšující se výskyt polékového poškození ledvin. Stoupá počet multifaktoriálních příčin AKI, zvl. u kriticky nemocných. U komunitní AKI se incidence odhaduje na 8,3% (převažujícím typem jsou ATN a prerenální příčiny). U AKI získané v nemocnici (mimo jednotky intenzivní péče) se incidence pohybuje kolem 20% hospitalizovaných pacientů (převažujícím typem je ischemická/toxická ATN). Incidence AKI u kriticky nemocných se udává kolem 30%, z toho až v 50% je příčinou sepse, dále velké chirurgické výkony, kardiogenní šok, hypovolémie a nefrotoxiny. Riziko rozvoje AKI v případě nemocných s onemocněním COVID-19, kteří se v prvních měsících pandemie dostali na JIP, bylo až 50% a bylo spojeno s velmi vysokou mortalitou (více jak 50%). Aktuálně je toto riziko díky dostupnosti antivirotik, vakcinaci a změnám virulence menší, ale stále je významné.

## 2.3. Etiologie a patofyziologie ASL

Tradičně se vznik AKI rozděluje na příčiny prerenální, renální a postrenální (tab. 2.2).

Tab. 2.2. Jednotlivé typy příčin akutní selhání ledvin

Základní typy příčin ASL/AKI	Konkrétní příčiny
Prerenální (až 70% všech komunitních a 40% nemocničních)	Hypovolémie: krvácení, volumový deficit Hypotenze: kardiogenní či septický šok; kardiorenální syndrom I. typu Poruchy intrarenální hemodynamiky: NSA, ACEi, ARB, SGLT2i, hepatorenální syndrom; těžká kovidová infekce Renovaskulární obstrukce: stenóza renální tepny, disekující aneurysma, trombóza renální tepny)
Renální (10-50%)	Nemoci glomerulů: vaskulitidy - RPGN Akutní TIN: alergická, pyelonefritida ATN: ischemie, nefrotoxické léky, radiokontrastní látky, rabdomyolýza Intratubulární obstrukce: lehké řetězce Ig (mnohočetný myelom), krystaly (uráty, oxaláty, léky-např. některá antivirotika)

	Cévní příčiny: vaskulitidy, trombotické mikroangiopatie, renální tromboembolismus, kardiorenální syndrom II. typu (kongesce ledvin – „renální tamponáda“)
Postrenální (10%)	Konkrementy Nekróza papily Striktura ureteru, uretry Hypertrofie či tumor prostaty Retroperitoneální fibróza Gynekologické malignity

*ACEi - inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu; AKI: acute kidney injury; ARB: blokátory receptoru pro angiotensin II; ASL: akutní selhání ledvin; ATN: akutní tubulární nekróza; NSA- nesteroidní antiflogistika; RPGN- rychle progredující glomerulonefritidy; SGLT2i: inhibitory sodíko-glukózového kontrtransportéru 2; TIN: tubulointersticiální nefritidy*

Konstantní průtok krve a GFR jsou u zdravých osob zajištěny v širokém rozmezí arteriálního TK kombinací preglomerulární vazodilatace a postglomerulární vazokonstrikce (tzv. renální autoregulace). Při poklesu perfúze pod tzv. autoregulační práh (přibližně 70 mmHg středního arteriálního tlaku) se tato schopnost ztrácí, zvyšuje se intrarenální vazokonstrikce a klesá GFR, což se projevuje (reverzibilním) vzestupem dusíkatých katabolitů. Pokud není vyvolávající příčina odstraněna dochází ke vzniku morfologického poškození ledvin (ischemické ATN), naopak včasnou úpravou prerenálních příčin lze vzniku ATN zabránit.

#### 2.4. Průběh ASL

AKI probíhá v několika následujících fázích: iniciální fáze, oligurická fáze, polyurická fáze, fáze reparační. Iniciální fáze vzniká od okamžiku působení inzultu na ledviny do poklesu GFR, poklesu diurézy a vzestupu sérových hladin  $S_{kr}$  a  $S_{urea}$ . Oligurická fáze, která je charakterizována přetrvávající oligurií (< 500 ml/24h či < 20 ml/h), se vyskytuje u části pacientů s AKI, zvláště pak u pacientů s prerenální formou. Délka jejího trvání závisí do značné míry na závažnosti renálního inzultu. Přetrvávají zvýšené hodnoty  $S_{kr}$  a  $S_{urea}$ . V příznivém případě v průběhu dnů až týdnů dochází k polyurické fázi, kdy se výrazně zvyšuje diuréza, která je zpočátku *izostenurická* (=stav, kdy moč má stejnou relativní hustotu jako plasma, tj. 1,010). Dochází k němu při ztrátě schopnosti ledvin zředit i koncentrovat moč. Koncentrační schopnost ledvin je v této fázi výrazně poškozena. Postupně dochází k úpravě GFR a poklesu  $S_{kr}$  a  $S_{urea}$ . V této fázi může dojít ke značným ztrátám tekutin a elektrolytů. V poslední fázi reparační dochází k úpravě dalších funkcí ledvin, zvl. koncentrační a acidifikační.

#### 2.5. Klinické projevy ASL

Klinický obraz je dán především závažností AKI a dále příznaky souvisejícími s vyvolávající příčinou. Zpočátku může být průběh asymptomatický a vznik AKI signalizují pouze zvýšené hodnoty  $S_{kr}$  a  $S_{urea}$  při vyšetření krve, případně snížená diuréza. Při prohlubující se AKI se dále zvyšují koncentrace dusíkatých katabolitů v krvi, může se rozvíjet oligurie a objevují se uremické příznaky (viz CKD, tab. 3.5.), které mohou mít podobu akutního uremického syndromu.

#### 2.6. Vyšetření u nemocného s ASL

Důležité je odlišení AKI od preexistujícího CKD. Je třeba získat údaje o předchozím stavu, a posoudit změny při USG ledvin (případně vyšetření jinou zobrazovací metodou) či laboratorní změny svědčící pro akutní či chronický stav.

Dále je třeba zjistit příčinu AKI, přičemž mimořádně důležité je vždy vyloučit obstrukci močových cest, jejíž zjištění a řešení mohou být v některých případech relativně snadné. Při pátrání po možných prerenálních příčinách je třeba věnovat pozornost různým patologickým stavům, které mohou narušit intrarenální hemodynamiku a při odhalování možných renálních (reno-parenchymových) příčin je třeba vyloučit glomerulární, tubulointersticiální, tubulární a cévní onemocnění, které mohou navodit vznik AKI.

U prerenálního ASL/AKI je diagnóza podpořena:

- vzestupem hematokritu (pokud příčinou není krvácení nebo ASL/AKI nasedající na chronickou renální lézi)
- osmolalita moči >400 mmol/kg
- koncentrace  $\text{Na}^+$  v moči <20 mmol/l (která je zároveň menší než koncentrace draselného iontu v moči),
- poměr  $U_{\text{Kr}}/S_{\text{Kr}} >30$  (počítáno v  $\mu\text{mol/l}$ )
- poměr  $U_{\text{urea}}/S_{\text{urea}} >10$

Po renální příčině ASL/AKI je vhodné pátrat až po předchozím vyloučení příčiny prerenální a postrenální. Diferenciálně diagnosticky je třeba odlišit i vznik ASL/AKI od exacerbace CKD (anemie, hypokalcemie, hyperfosfatemie, vysoký parathormon - PTH, metabolická acidóza-MAC a malé ledviny svědčí pro chronicitu).

Pro renální postižení svědčí:

- koncentrace  $\text{Na}^+$  v moči > 20 mmol/l
- mikroskopická glomerulární hematurie (s možnou přítomností ery válců) a/nebo proteinurie (většinou do 3g/24h)
- při TIN můžeme typicky nalézt granulární válce a leukocyty v moči (většinou lymfocyty a plazmatické buňky; u alergických TIN jde o eosinofilurii)
- zvýšení svalových enzymů při rhabdomyolýze,
- M-komponenta při poškození ledvin monoklonálním proteinem
- KO (eosinofilie u hypersenzitivních nefritid), leukocytóza při infekcích
- autoprotilátky (v závislosti na typu onemocnění; **CAVE** zejména na RPGN s pozitivitou ANCA a anti-GBM protilátek)
- definitivní odpověď na typ renálního poškození poskytne až RB

Diagnostika postrenálního ASL/AKI se opírá o zobrazovací metody:

- USG ledvin (vhodná i k odlišení od CKD – velikost ledvin/svraštělé ledviny, symetricita nálezu)
- při nejasnostech computerová tomografie - CT (spirální CT bez kontrastní látky vhodné pro průkaz konkrementů); magnetická rezonance (MRI) je přínosná v diagnostice makrovaskulárních změn
- cystoskopie s ascendentní pyelografií při známkách obstrukce močových cest

**CAVE:** dnes provádíme vylučovací urografii jen řídce, v indikovaných případech (malá výtěžnost a možnost dalšího poškození ledvin kontrastní látkou)

## 2.7. Léčba ASL

Důležité je zjistit příčinu AKI/ASL a pokud to lze, urychleně ji odstranit (zvl. v rámci prerenální a postrenální formy, dříve než se vyvine ATN), případně zahájit léčbu základního onemocnění (zvl. u renálních forem). U vybraných základních onemocnění je třeba poskytnout specifickou léčbu (tab. 2.3.). Při rozvoji směrem k ASL je nezbytné včas identifikovat a léčit akutní uremické projevy.

Tab. 2.3. Léčebné postupy u akutního selhání ledvin

Klinická situace v rámci AKI/ASL	Léčebný postup
----------------------------------	----------------

Akutní uremický syndrom - $S_{kr} > 500 - 700 \mu\text{mol/l}$ a $S_{urea} > 30-40 \text{ mmol/l}$ , pokud není zřejmé, že dochází k úpravě ASL - klinicky manifestní projevy urémie (zvl. perikarditida, zvracení, atd.) - hyperhydratace (oligurie/anurie) - hyperkalémie ( $> 6,5 \text{ mmol/l}$ ) - acidóza nezvládnutelné konzervativně - přítomnost toxinů odstranitelných dialýzou	Dialýza
Hyperkalémie	Omezení draslíku v dietě a hyperkalémizujících léků, iontoměniče, hypertonická glukóza v infúzi, kličková diuretika, alkalizace krve, RRT
Prerenální příčiny	Odstranění vyvolávající příčiny, symptomatická léčba
Renální příčiny	
Glomerulární choroby	Imunosupresivní léčba, plazmaferéza
Akutní TIN alergického původu	Odstranění alergenu, kortikoterapie
Akutní TIN s pyelonefritidou	Antibiotická léčba
Rabdomyolýza	Odstranění vyvolávající příčiny, symptomatická léčba, dialýza
Myelomová ledvina	Chemoterapie, dialýza s HCO membránou, symptomatická léčba
ATN	Odstranění vyvolávající příčiny, symptomatická léčba
Postrenální příčiny	Odstranění vyvolávající příčiny, derivace moči (močový katétr, nefrostomie)

*AKI: acute kidney injury; ASL: akutní selhání ledvin; ATN: akutní tubulární nekróza; HCO: dialýza s high cut-off dialyzátorem (vysoce propustný dialyzátor); RRT: náhrada funkce ledvin; TIN: tubointesticiální nefritida*

Dalšími součástmi léčby jsou:

- úprava srdeční funkce a zajištění perfúze ledvin,
- pravidelná monitorace a zajištění optimální bilance tekutin,
- zajištění patřičné diety a nutriční podpory (omezení látek obsahujících draslík, omezení tvorby dusíkatých katabolitů, zajištění dostatečné kalorické nálože),
- úprava medikace a vyloučení nefrotoxických faktorů a léků vyvolávajících hyperkalémii,
- omezení vyšetření s podáním kontrastní látky (zejména rizikové je intraarteriální a opakované podání)
- zvýšenou pozornost věnovat projevům infekce a zajištění účinné léčby infekce,
- včasné odhalení, prevence a léčba koagulačních poruch a krvácení.

Mimořádně důležité je vhodné načasování léčby metodami RRT a volba optimálního typu RRT (kontinuální metody versus intermitentní dialyzační metody). V příznivém případě průběhu AKI, kdy dochází k reparaci renálních funkcí se rozvíjí polyurická fáze. Klíčovým léčebným opatřením je v dostatečné míře hradit vzniklé ztráty tekutin a elektrolytů.

## 2.8. Prognóza ASL

Prognóza je úzce vázána na základní příčinu, včasnost diagnózy a rychlost léčby. Mezi hlavní rizikové faktory patří především: vyšší věk, AH, kardiální a vaskulární onemocnění, preexistující renální onemocnění, DM, mnohočetný myelom, chronická infekce, myeloproliferativní onemocnění. Individuální prognózu pacientů lze posoudit v rámci skórovacích systémů. V případě, že nedojde k úpravě renálních funkcí během 6 - 8 týdnů, lze předpokládat vývoj chronického poškození ledvin. AKI/AKD se nutně překlasiťovat na CKD/ESKD pokud onemocnění trvá více jak 3 měsíce. U pacientů s příznivým průběhem AKI a jeho vyléčením je i v dalším období zvýšené riziko opakovaného vývoje AKI či riziko vývoje CKD v budoucnu, proto je třeba těmto pacientům věnovat zvýšenou pozornost.

## 2.9. Prevence ASL

K základním preventivním opatření patří: identifikace rizikového pacienta, udržení adekvátního TK a hydratace, vynechání potenciálně nefrotoxických látek (zvl. NSA některých cytostatik, nefrotoxických antibiotik), pravidelné kontroly renálních funkcí po nasazení rizikové medikace (ACEi, ARB, SGLT2i, kalcineurinové inhibitory). Vhodné je omezení vyšetření s podáním kontrastní látky; pokud již je potřeba toto vyšetření provádět u jedinců se sníženou eGFR, pak je vhodné intravenózní podání fyziologického roztoku během 3-4 hod. těsně před vyšetřením v dávce 1000 ml.

## 3. Chronické onemocnění ledvin

### 3.1. Základní charakteristika

Současnou klasifikaci CKD definují doporučení KDIGO z r. 2012 (tab. 3.1).

Tab. 3.1. Kritéria chronického onemocnění ledvin (přítomny po dobu delší 3 měsíců)

Markery ledvinného poškození (jeden či více)	Albuminurie ( $\geq 30\text{mg}/24\text{h}$ ; poměr ACR $\geq 3\text{g}/\text{mol}$ ) Abnormality močového sedimentu Poruchy elektrolytů či jiné tubulární abnormality Histologické abnormality Strukturální abnormality prokázané zobrazovacími metodami Transplantace ledviny
Snížená GFR	$< 1,0 \text{ ml/s}/1.73\text{m}^2$ (GFR kategorie G3a – G5)

ACR: poměr albumin/kreatinin v moči; GFR: glomerulární filtrace

#### Definice CKD

CKD je definována jako poškození struktury či funkce ledvin, které trvá 3 měsíce či déle, a má dopady na zdravotní stav.

#### Klasifikační schéma CKD

Klasifikační schéma CKD v minulosti prakticky zohledňovalo pouze hodnotu GFR. Nově přibyly kategorie příčina základního onemocnění ledvin a kategorie albuminurie. Klasifikace CKD je v současnosti založena na 3 parametrech: 1. příčina CKD (přítomnost/absence systémového onemocnění; určení typu onemocnění dle lokalizace patologických změn v ledvinách), 2. kategorie GFR (kategorie G1 – G5), která je dnes většinou založena na odhadované GFR (eGFR; estimated GFR) (tab. 3.2), 3. kategorie albuminurie (A1-A3) (tab. 3.3.). Jako příklad, jak by mělo být onemocnění ledvin charakterizováno, můžeme uvést: IgA nefropatie G2A1 (tedy biopticky prokázaná IgA nefropatie u nemocného s eGFR 1,0-1,5ml/s a ACR 0-3 g/mol kreatininu v ranní moči) anebo Diabetické onemocnění ledvin G4A3

(pokročilá renální dysfunkce s eGFR 0,25-0,50 ml/s u diabetika s těžkou proteinurií a ACRí >30g/mol kreatininu ve vzorku ranní moče).

Tab. 3.2. Kategorie GFR při chronickém onemocnění ledvin

Kategorie	Charakteristika	GFR (ml/s/1,73m <sup>2</sup> )
G1	Normální či zvýšená (GFR)	≥ 1,5
G2	Mírně snížená (CHRI mírného stupně)	1,0 – 1,5
G3a	Mírně až středně snížená (CHRI mírného až středního stupně)	0,75 – 1,0
G3b	Středně až výrazně snížená (CHRI středního až těžkého stupně)	0,5 – 0,75
G4	Výrazně snížená (CHRI těžkého stupně)	0,25 – 0,5
G5	Konečné stadium onemocnění ledvin (chronické renální selhání) <i>období, kdy je nutno poskytnout náhradní metodu funkce ledvin (RRT)</i>	≤ 0,25

GFR: glomerulární filtrace; CHRI: chronická renální insuficience (=CKD); RRT:renal replacement therapy

Tab. 3. 3. Kategorie proteinurie a albuminurie při chronickém onemocnění ledvin

Kategorie	PCR (Poměr protein/kreatinin)	Proteinurie kvantitativní	ACR (Poměr albumin/kreatinin)	Albuminurie kvantitativní
	(g/mol nebo mg/mmol)	(mg/24h)	(g/mol nebo mg/mmol)	(mg/24h)
A1 Normální – lehce zvýšená	< 15	< 150	< 3	< 30
A2 Středně zvýšená	15 - 50	150 - 500	3 - 30	30 - 300
A3 Výrazně zvýšená	> 50	> 500	> 30	> 300

#### Patofyziologické změny v ledvinách v průběhu CKD

V iničiálních fázích CKD (G1-G2) jsou patofyziologické změny v ledvinách malé a obvykle se klinicky neprojevují. Ve stadiu poškození funkce ledvin (eGFR < 1,0 ml/s. tj. kategorie G3a – G4) klesají renální funkce do takové míry, že dochází ke změnám ve složení extracelulární tekutiny, metabolickým změnám vyvolaných sníženou exkreční funkcí ledvin a změnám podmíněným sníženou endokrinní funkcí ledvin. Tyto změny jsou akcentovány a klinicky se projevují při zvýšené zátěži organismu (při infekci, při dehydrataci, při zvýšeném příjmu bílkovin apod.), a naopak jsou udržovány v klinicky přijatelném rozmezí působením režimových, dietních a medikamentózních opatření. Ve stadiu chronického selhání ledvin (tj. CKD G5) je funkce ledvin snížena natolik, že ani za bazálních podmínek a při dodržování dietních a medikamentózních opatření nejsou ledviny schopny zajistit vyrovnanou metabolickou situaci organismu a dochází k rozvoji klinických (uremických) příznaků.



Dlouhodobější udržení životních funkcí u pacienta je v této situaci závislé na poskytnutí některé z metod RRT, které představují dialýza a transplantace.

### **3.2. Epidemiologie a příčiny CKD**

#### *Prevalence*

Prevalence CKD v rozvinutých zemích je vysoká a má tendenci k dalšímu vzestupu. Celosvětově se prevalence CKD všech kategorií (G1-G5) odhaduje na 13,4 %, z čehož jsou nejvíce zastoupeni pacienti s CKD kategorie G3 (7,6%), a pouze v malé míře pacienti s nezávažnějším stupněm poškození ledvin, G5 (0,1%).

#### *Incidence*

Incidence pacientů s CKD G5 léčených v rámci RRT zůstává celosvětově vysoká. V ČR to bylo v roce 2021 dle Statistické ročenky dialyzační léčby 227/milion obyvatel. Nárůst pacientů s CKD pak odráží obecný trend ve stárnutí populace s převažujícím typem onemocnění ledvin diabetického, aterosklerotického a cévního původu. Věková skladba pacientů s CKD, u kterých je nově zahajována léčba RRT, se v poslední dekádě trvale posunuje do starších věkových skupin. Údaje z Evropy ukazují, že prevalence RRT pacientů  $\geq 75$  let se v jednotlivých zemích Evropy pohybuje od 11 do 32%. V ČR dle údajů z r. 2021 tvořil podíl nemocných s věkem  $> 60$  let v pravidelné dialyzační léčbě (PDL) více než 70%, přičemž pacientů starších 80 let bylo kolem 12% (Statistická ročenka ČNS, [www.nefrol.cz](http://www.nefrol.cz)).

#### *Zastoupení jednotlivých metod RRT*

Zastoupení jednotlivých metod RRT při léčbě renálního selhání je celosvětově nerovnoměrné, i když ve většině vyspělých zemí je polovina nemocných v RRT po transplantaci ledviny a druhá polovina je léčena dialyzačními metodami. Důvodem je dvojnásobné přežití nemocných podstupivších transplantaci ledviny. Ukazuje se, že transplantaci ledviny může podstoupit zhruba 20% všech nemocných léčených dialyzačními metodami. U nových nemocných s CKD G5 zahajujících RRT je nejčastější formou hemodialýza (HD), alternativou je pak preemptivní transplantace ledviny (před zahájením dialýzy) či peritoneální dialýza (PD). Do čekací listiny k transplantaci od kadaverosního dárce mohou být nemocní zapsáni ještě před zahájením dialyzační léčby, kdy jejich eGFR klesne  $< 0,17$  ml/s. Stejně kritérium platí pro transplantace od žijícího dárce, které mají navíc lepší dlouhodobé výsledky než transplantace od zemřelých dárců.

V poslední době se rozšiřuje skupina nemocných s ESKD vyššího věku či nevléčitelně nemocných pacientů, kteří mají řadu komorbidit či trpí syndrom křehkosti („frailty“), u kterých zahajování RRT nepřináší významné prodloužení délky života či zvýšení jeho kvality. Pro tyto nemocné je pak alternativou konzervativní léčba ESKD, která v sobě zahrnuje komplexní péči pomáhající nemocným zvládnout poslední týdny až měsíce života s renálním selháním. Léčba je zaměřena zejména na tlumení příznaků spojených s ESKD jako jsou svědivka, bolest, zvracení a anorexie či dušnost.

V ČR bylo k 31. 12. 2021 v RRT léčeno 11613 pacientů, tj. 1104 pacientů na 1 milion obyvatel, přičemž 54% bylo léčeno dialyzačními metodami a ostatní pacienti měli funkční ledvinný štěp. Pacientů na PD bylo 4,5%, ostatní dialyzovaní podstupovali HD.

#### *Příčiny CKD*

Příčinou CKD jsou asi v 75% DKD či jiné poškození ledvin u nemocných s DM, aterosklerotické postižení ledvin (RVO – renovaskulární onemocnění ledvin), AH a glomerulární choroby. Dalšími příčinami jsou dědičná onemocnění ledvin (nejvíce PCHL či Alportův syndrom), TIN, obstrukční nefropatie a další méně běžná onemocnění ledvin. Návrat

do dialýzy po ukončení funkce transplantované ledviny je možno považovat také za významnou příčinu CKD.

### 3.3. Přírozený průběh CKD

U většiny nemocných s CKD G3 (eGF < 1,0 ml/s) může docházet k trvalé progresi onemocnění do stadia selhání ledvin, u nemocných s CKD G4 se tomu děje vždy. Rychlost progresse se různí v závislosti na základním onemocnění ledvin a liší se také mezi jednotlivými nemocnými. Plynulá progresse CKD může být narušena náhlým zhoršením, způsobeným akutně působícími vlivy. Může se jednat o akceleraci základního onemocnění ledvin či o vliv zevních faktorů (infekce, dehydratace, účinek kontrastní látky, NSA apod.). Pokles GFR může být významně ovlivněn přítomností některých klinických příznaků (např. neuspokojivě korigovanou AH či výraznou proteinurií).

### 3.4. Patogeneze a mechanismy progresse CKD

#### *Iniciální a adaptační fáze progresse CKD*

V patogenezi progresse CKD se rozeznává několik fází tohoto procesu. V úvodní fázi dochází k poškození ledvin působením ledvinného onemocnění různého původu (glomerulárního, vaskulárního, intersticiálního, či kombinovaného). V další fázi, pokud dojde k zániku podstatné části nefronů (kritické množství představuje patrně 5/6 celkové hmotnosti nefronů), spojeného s poklesem GFR, se v reziduálních nefronech rozvíjejí adaptační změny, které umožňují po přechodnou dobu jejich funkci zvýšit a nahradit funkci zaniklých nefronů, avšak za cenu rozvoje takových strukturálních a metabolických změn, které ve svých důsledcích vedou k jejich poškození a předčasnému zániku. Tato fáze progresse již probíhá autonomně, nezávisle na základním onemocnění. Adaptační změny v reziduálních nefronech jsou komplexní povahy, postihují různé úseky nefronu a projevují se po stránce strukturální i funkční. V reziduálních nefronech dochází k hypertrofii, na které se významně podílí aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), produkce růstových faktorů (TGF- $\beta$ ) a další děje. Z dalších adaptačních změn v glomerulu je významná převažující dilatace aferentní arterioly, zvýšený průtok plazmy jednotlivými nefrony a hyperfiltrace v reziduálních nefronech. Zvýšení GFR v reziduálních nefronech je spojeno se zvýšenými nároky na tubulární transportní děje a s větší metabolickou zátěží tubulárních buněk. Následnými morfologickými změnami jsou především rozvoj glomerulosklerózy a také fibrotizující změny v tubulointersticiu.

#### *Rizikové faktory progresse CKD*

Mezi nejvýznamnější rizikové faktory progresse CKD patří: věk, pohlaví, rasa, genetické predispozice, proteinurie, AH, metabolické faktory (hyperglykémie, obezita, hyperurikémie, dyslipidémie) a kouření. Některé z těchto faktorů lze významně ovlivnit preventivními či léčebnými zákroky.

#### *Prognóza CKD*

Typ základního onemocnění ledvin hraje významnou roli v prognóze progresse CKD. Kromě toho však riziko progresse CKD závisí především na úrovni GFR a výši proteinurie, které jsou integrální součástí současné klasifikace CKD (tab. 3.4.). U nemocných s CKD se v závislosti na úrovni kategorií G a A zvyšuje nejen riziko progresse CKD, ale také riziko celkové i KV mortality.

Tab. 3.4. Prognóza chronického onemocnění ledvin v závislosti na GFR a albuminurii a procento populace v daných kategoriích rizika (*data z USA*)

Prognóza chronického onemocnění ledvin: kategorie rizika jsou odstupňovány barevně (zeleně – velmi nízké riziko, žlutě – mírné riziko, oranžově – střední riziko, červeně – vysoké riziko) Prevalence pacientů s chronickým onemocněním ledvin v USA populaci procentuálně je uvedena číselně				Kategorie perzistující albuminurie (ACR) popis a rozmezí			
				A1	A2	A3	
				Normální – lehce zvýšená < 3 g/mol	Středně zvýšená 3 – 30 g/mol	Výrazně zvýšená > 30 g/mol	
Kategorie GFR (ml/s/1.73m <sup>2</sup> ) - popis a rozmezí	G1	Normální či zvýšená ≥ 1,5	55,6	1,9	0,4	57,9	
	G2	Mírný pokles 1,0-1,49	32,9	2,2	0,3	35,4	
	G3a	Mírný-střední pokles 0,75-0,99	3,6	0,8	0,2	4,6	
	G3b	Střední-závažný pokles 0,5-0,74	1,0	0,4	0,2	1,6	
	G4	Závažný pokles 0,25-0,49	0,2	0,1	0,1	0,4	
	G5	Chronické selhání ledvin < 0,25	0	0	0,1	0,1	
				93,2	5,4	1,3	100,0

### 3.5. Metody vyšetřování ledvinných funkcí a albuminurie

#### Glomerulární filtrace

GFR lze měřit pomocí clearance endogenního či exogenního markeru filtrace (např. clearance endogenního kreatininu či inulinu), limitací těchto metod ale bývá nutnost sběru moči. Proto se do klinické praxe zavedly odhady GFR (eGFR) vypočtené na podkladě  $S_{kr}$  (případně cystatinu C), bez nutnosti současného sběru moči. I když samotná hodnota  $S_{kr}$  může být významně ovlivněna množstvím svaloviny, věkem, pohlavím a některými dalšími vlivy, je pro stanovení eGFR dostačující. Dříve nejčastěji používaná MDRD rovnice se v současnosti nahrazuje CKD-EPI rovnicí, která je proti MDRD rovnici přesnější, zvláště při hodnotách GFR blízkých normě (>1,0 ml/s). Proměnnými rovnice CKD-EPI jsou hodnota  $S_{kr}$ , věk, pohlaví a rasa – v přepočtu na ideální povrch těla. U dětí a mladistvých je doporučeno používat rovnici dle Schwartz.

#### Albuminurie/proteinurie

K stanovení proteinurie lze použít několika metod (viz. tab.3.3). Z důvodu menší časové zátěže a proveditelnosti se nyní opouští vyšetřování proteinurie či albuminurie/24 hod, a nahrazuje se poměry ACR či PCR z jednorázového vzorku (ranní) moči. K posouzení dynamiky změn je vhodné vyšetřovat moč ve stejnou denní dobu a za stejných podmínek; preferuje se provádění ACR, které je navíc součástí klasifikačních kritérií.

Podle společných doporučení ČNS a ČSKB ČLS JEP z roku 2021 je vhodné dodržovat ještě několik dalších pravidel:

- výsledky albuminurie je doporučeno uvádět jako poměr ACR (g/mol) i jako koncentrace (mg/l)
- výsledky proteinurie je doporučeno uvádět jako PCR (g/mol) i jako koncentrace (g/l)
- pokud se u náhodného vzorku stanoví hodnota  $ACR \geq 3$  g/mol, je zapotřebí vyšetření opakovat nejlépe s použitím vzorku první ranní moče

- časované vzorky moči jsou zatíženy prakticky neodstranitelnou chybou sčeru. Doporučuje se je používat pouze v indikovaných případech, zejména pokud se na jejich základě rozhoduje o další léčbě (KDIGO 2019)
- nejvyšší výpovědní hodnotu a současně nejnižší biologickou variabilitu vykazují vzorky první ranní moči.

### 3.6. Ovlivnění progresu CKD

#### *Konzervativní léčba CKD*

Cílem této terapie je snížit proteinurii (optimálně <0.5 g/ 24 h) a zpomalit pokles GFR.

Jedním ze zásadních léčebných opatření je léčba AH. Bylo prokázáno, že hodnoty systémového TK  $\leq 130/80$  mmHg jsou spojeny se zpomalením progresu CKD. Aktuální KDIGO doporučení z roku 2021 jsou ještě přísnější a doporučují, aby systolický TK byl u nemocných s CKD <120 mmHg (vyjma nemocných po transplantaci ledviny a na dialýze). Doporučení vycházejí ze studie SPRINT, která prokázala, že tyto hodnoty TK jsou spojeny s nižší celkovou i KV mortalitou v porovnání se skupinou nemocných se systolickým TK <140 mmHg. Pro jedince po transplantaci ledviny je doporučovaný cílový TK <130/80 mmHg; u pacientů v chronickém dialyzačním léčení není cílový TK přesně stanoven, jelikož jeho hodnoty a měření je ovlivněno řadou dalších faktorů. Nicméně za optimální lze považovat hodnoty <140/90 mmHg před dialýzou.

Léky volby jsou k dosažení cílových hodnot TK ACEi nebo ARB, jejichž vazodilatačním působením lze snížit systémový TK, snížit hypertrofii levé komory srdeční a snížit intraglomerulární tlak vazodilatací vas efferens glomerulu. Současně ACEi snižují trofické působení angiotensinu II a omezují glomerulární hypertrofii. Kromě kašle jsou u nemocných s CKD častějšími vedlejšími účinky ACEi také hyperkalémie, pokles GFR (snížením intraglomerulárního tlaku) a vzácněji AKI (např. u nemocných s bilaterální stenózou renálních tepen). Pro svůj renoprotektivní účinek by ACEi či ARB měly být podávány u nemocných s CKD i bez významnější AH a bez ohledu na stupeň proteinurie. Ve srovnání s ACEi hraje ve prospěch skupiny ARB velmi dobrá tolerance léčby. U jedinců s výrazněji sníženou GFR se považuje použití ACEi/ARB za zvýšeně rizikové (vznik hyperkalémie, pokles GFR atd.). Z obdobných důvodů je v současnosti ústup od kombinací léčby ACEi a ARB. Riziko hyperkalémie zvyšuje kombinace těchto léků se spironolaktonem či amiloridem. Diabetici mají větší sklon k hyperkalémii při léčbě ACEi a proto je potřeba je pečlivě monitorovat. Při sklonu k významnější hyperkalémii je vhodná dieta s omezením draslíku, při kalémii nad 5,6 mmol/l je vhodné ACEi/ARB redukovat nebo rovnou vysadit.

Mezi blokátory RAAS je možné zařadit kromě spironolaktonu i nesteroidní inhibitory aldosteronového receptoru, které na rozdíl od spironolaktonu podstatně méně zvyšují hladinu draslíku. Nedávno zveřejněné výsledky studie FIDELIO-DKD porovnávající efekt finerononu s placebem u pacientů s pokročilým DKD prokázaly významné snížení albuminurie, zpomalení poklesu hodnot eGFR a menší výskyt KV příhod.

Zvýšit renoprotektivní účinek ACEi/ARB lze použitím dalších dietních a léčebných opatření, mezi kterými jsou nejdůležitější: omezení příjmu bílkovin, omezení příjmu soli a/či diuretická terapie a léčba statiny. Další doporučení se týkají redukce obezity, úpravy hyperurikémie, ukončení kouření, omezení léčby NSA a některých dalších faktorů.

#### *Omezení bílkovin v dietě*

V rámci konzervativní léčby hraje velmi důležitou roli omezení bílkovin (zejména živočišného původu) v potravě. Nízkobílkovinné diety mají příznivý účinek na proteinurii, retenci dusíkatých katabolitů, nadměrnou metabolickou zátěž v reziduálních nefronech, metabolickou acidózu či retenci fosfátů. Pro nemocné s CKD G4-G5 bez dialýzy je vhodné omezit příjem bílkovin na 0,6-0,8g/kg hmotnosti/den, přičemž přísnější omezení příjmu bílkovin je nutné

doplnit o přídatky obsahující ketoanaloga esenciálních aminokyselin. Množství přijímané bílkoviny se navyšuje o množství bílkoviny vyloučené do moči.

#### *Léčba poruchy metabolismu lipidů*

Hyperlipoproteinémie je spojena nejen se zvýšením rizika rozvoje aterosklerotických změn. U nemocných s CKD se poruchy metabolismu lipidů objevují častěji při poklesu eGFR <1,0 ml/s a vyznačují se především hypertriglyceridemií a nízkými hladinami HDL-cholesterolu. U nemocných s výraznější proteinurií jsou navíc zvýšené hladiny LDL-cholesterolu. V léčbě hyperlipoproteinémie jsou důležitá režimová a dietní opatření a medikamentózní léčba. Při hypertriglyceridémii jsou lékem volby fibráty, při hypercholesterolémii statiny, přičemž riziko vedlejších účinků (statinová myopatie či dokonce rhabdomyolýza) je u pokročilejších stádií CKD zvýšené a vyžaduje úpravu dávkování (viz Tab. 3.5.). Na základě studie SHARP se jako bezpečná jeví kombinace simvastatinu s ezetimibem u nemocných s pokročilými stádii CKD a na dialýze. V této velké studii u nemocných s CKD byla skoro třetina pacientů již léčena dialýzou, přesto byla léčba dobře snášena a bezpečně snížila incidenci velkých aterosklerotických příhod. Podávání rosuvastatinu bylo v některých studiích u nemocných s CKD spojeno se zvýšeným výskytem hematurie a proteinurie, proto dáváme u těchto pacientů přednost spíše atorvastatinu. Atorvastatin navíc dle studií PLANET I a II zpomaluje u pacientů s CKD pokles eGFR a vykazoval protektivní vliv u jedinců s cévním onemocněním ledvin. Novější léky typu PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitorů - alirokumab a evolokumab- jsou u nemocných s CKD účinné a bezpečné, i když se zdá, že u jedinců s pokročilejší CKD vykazují o něco menší účinnost než u jedinců s eGFR > 1,0 ml/s (studie ODYSSEY OUTCOMES a FOURIER). Nadějnou terapií je i první představitel ze skupiny si-RNA (small interfering RNA) inclisiran, který efektivně snižoval LDL-cholesterol o 50 % ve studiích ORION 10 a 11 a lze ho použít i u nemocných léčených dialýzou.

Tab. 3.5. Doporučené dávkování statinů (mg/den) u dospělých pacientů s CKD

STATIN	eGFR G1-G2	eGFR G3a-G5 včetně dialýzy nebo transplantace
Lovastatin	Běžná populace	Nestudováno
Fluvastatin	Běžná populace	80
Atorvastatin	Běžná populace	20
Rosuvastatin	Běžná populace	10
Simvastatin/Ezetimib	Běžná populace	20/10
Pravastatin	Běžná populace	40
Simvastatin	Běžná populace	40
Pitavastatin	Běžná populace	2

#### *SGLT2i (glifloziny) a progresse CKD*

Některá antidiabetika mohou mít přímý příznivý vliv na progresi renálního onemocnění, který není zprostředkován změnou hladiny glykémie. V intervenčních studiích bylo prokázáno, že progresi CKD u DM 2. typu zpomaluje léčba SGLT2i. Empagliflozin redukoval ve studii EMPAREG-OUTCOME riziko progresse renálního onemocnění (o 39%) a nutnost RRT (o 55%). Podobný renoprotektivní efekt byl popsán u canagliflozinu, který ve studii CANVAS-R snížil riziko progresse albuminurie (o 27%) a renálního kompozitního endpointu definovaného poklesem eGFR, nutností náhrady funkce ledvin a úmrtím z renálních příčin (o 40%). Podobné výsledky ukázal i dapagliflozin ve studii DECLARE-TIMI58, riziko progresse do ESKD bylo sníženo dokonce o 69%.

Renoprotektivní efekty SGLT2i jsou ale recentně ověřeny i u nemocných bez DM a je tak jasné, že jsou nezávislé na kompenzaci diabetu a stupni CKD. Studie DAPA-CKD prokázala, že dapagliflozin v dávce 10mg oproti placebo podávaný po dobu (medián) 2,4 roku redukoval primární cíl studie (kompozitní cíl tvořený poklesem eGFR o alespoň 50%, ESKD nebo úmrtí z kardiálních nebo renálních příčin) o 39%. Efekt dapagliflozinu byl podobný jak u diabetiků, tak u nediabetiků. Subanalýza této studie zaměřená na 270 pacientů s IgA nefropatií jako základním renálním onemocněním rovněž prokázala, že dapagliflozin zpomalil progresi CKD u této nejčastější GN. Dapagliflozin zde snížil i albuminurii o 26% v porovnání s placebem. Ukazuje se tak, že na rozdíl od imunosupresivní terapie, která v léčbě IgA nefropatie přináší rozporuplné výsledky, především kvůli vedlejším účinkům, je léčba s dapagliflozinem daleko více bezpečná a pravděpodobně i účinná. Podobně pozitivní výsledky přinesla i studie s dalším SGLT2i, empagliflozinem, ve studii EMPA-KIDNEY. U více jak 6600 diabetiků i nediabetiků s CKD došlo ke snížení primárního kompozitního cíle (obdobného jako v předcházející studii) o 28 %. I když výstupy ze studie EMPA-KIDNEY vykazují číselně o něco horší výsledky než u DAPA-CKD je třeba vzít v úvahu, že tato studie zahrnuje i pacienty s více sníženou eGFR (až do 0,33 ml/s) a bylo zde i více nemocných s nízkou albuminurií, kteří mají ve srovnání s pacienty s vyšší albuminurií nižší renální riziko.

Po nasazení SGLT2i je napříč studiemi zaznamenán mírný, z větší části reverzibilní, akutní pokles GFR (o 0,05-0,06 ml/s). Sekundární analýza studie DAPA-CKD prokázala, že mezi pacienty s CKD a albuminurií léčenými dapagliflozinem není akutní snížení GFR během prvních 2 týdnů léčby spojeno s rychlejší progresí CKD v budoucnu

SGLT2i současně redukuje KV a riziko srdečního selhání s redukovanou i zachovalou ejekční frakcí. Klinické studie tak jasně prokázaly, že SGLT2i vykazují renoprotektivní a kardioprotektivní účinky, a to jak u diabetiků, tak i u nemocných bez DM s CKD. S přihlédnutím k výsledkům výše uvedených studií by léčba SGLT2i měla být zahájena jak u nemocných s CKD na podkladě DM 2. typu, tak u ostatních nemocných s CKD bez DM. Od 1.8.2022 je možné dapagliflozin předepisovat u jedinců s CKD s cílem zpomalit progresi CKD (indikační kritéria vychází z provedených studií).

### 3.7. Klinický obraz a léčba CKD

#### *Klinický obraz CKD*

Ačkoli klinické projevy CKD jsou poměrně uniformní, nezávislé na typu základního onemocnění ledvin, nelze je často od klinických projevů základního onemocnění zcela oddělit. Klinický obraz CKD může kolísat ve značné šíři klinických projevů – od průběhu asymptomatického až ke klinickým projevům urémie (Tab. 3.6.).

#### *Léčba příznaků CKD*

Léčba příznaků CKD je shrnuta v tab. 3.7.

Tab. 3.6. Přehled klinických projevů pokročilého CKD

Typ poruchy	Patofyziologický podklad	Klinické projevy
Hospodaření s vodou	Snížená koncentrační schopnost ledvin Retence tekutin	Polyurie Otoky
Poruchy elektrolytů	Hyperkalémie	Arytmie
	Hyperfosfatémie	HPT
	Hypokalcémie	Projevy minerálové a kostní choroby
Porucha látek	Hyperurikémie	Akcentace dny, urolithiáza

Snížená produkce erythropoetinu	Nedostatečná krvetvorba	Anemické projevy
Snížená produkce 1,25 dihydroxyvitaminu D	Hypokalcémie Aktivace PTH	HPT Projevy minerálové a kostní choroby Cévní kalcifikace
Porucha vylučování kyselých metabolitů	Metabolická acidóza	Minerálová a kostní choroba Hyperkalémie
Neurologické poruchy	Vznik: komplexní mechanismus	Periferní polyneuropatie či syndrom neklidných nohou Uremická encefalopatie
Tendence ke krvácení		Krvácivé projevy
KVO		Zvýšený výskyt různých projevů KVO
Imunitní systém		Zvýšená vnímavost vůči infekcím
Zažívací trakt		Dyspeptický syndrom Uremický foetor Malnutrice
Kožní změny		Změna barvy, pruritus
Arteriální hypertenze		Klinické projevy AH

AH: arteriální hypertenze; HPT: hyperparathyreóza; KVO: kardiovaskulární onemocnění; PTH: parathormon

Tab. 3.7. Léčba klinických (uremických) příznaků CKD

<b>Příznak CKD</b>	<b>Léčba</b>	<b>Sledovaný parametr</b>
AH	Preferenčně ACEi/ARB	<i>Cílová hodnota TK</i> < 120 mmHg (sTK) u CKD 1-5 ND ≤ 130/80 mmHg u nemocných po transplantaci ledviny ≤ 140/90 mmHg pacienti v PDL
Anémie	ESA, suplementace Fe	KO, saturace transferinu, ferritin <i>Cílová hodnota Hb</i> 100 – 120 g/l
HPT	Omezení fosfátů v dietě Vazače fosfátů (sevelamer, lantan karbonát, citrát železitý) Suplementace vitaminu D (cholecalciferol, aktivní metabolity vitaminu D, analoga vitaminu D) Inhibice PTH cinacalcetem či etelcalcetidem Odstranění příštítných tělísek chirurgicky	Fosfatémie <i>Cílová hodnota:</i> <1,78 mmol/l  25-hydroxyvitamin D; 1,25-dihydroxyvitamin D  PTH  USG příštítných tělísek
MAC	Natrium bikarbonát	ASTRUP <i>Cílová hodnota:</i> Normalizace či úprava MAC
Hyperkalémie	Omezení příjmu kálie v dietě Úprava MAC Odstranění medikace s hyperkalemizujícím účinkem	Kalémie Kaliuréza MAC (ASTRUP)

	(ACEi, MRA) Krátkodobá opatření: iontoměniče (kalcium-polystyrensulfonyl), hypertonická glukóza, diuretika	
Porucha vodního hospodaření	Omezení příjmu tekutin (a soli) Diuretika	Klinické, laboratorní a přístrojové metody k posouzení hydratace

ACR: poměr albumin: kreatinin; AH: arteriální hypertenze; CKD: chronické onemocnění ledvin; ESA: léky stimulující erythropoézu; Fe: železo; HPT: hyperparathyreóza; MAC: metabolická acidóza; MRA: inhibitory aldosteronového receptoru; ND: nedialyzovaný; PDL: pravidelné dialyzační léčení; PTH: parathormon; TK: krevní tlak; USG: sonografie

### 3.8. Diferenciální diagnostika CKD

CKD se může vyvinout u mnohých nemocí cévního, glomerulárního, tubulointerstiálního či jiného původu. V klinické praxi je nejdůležitější odlišit CKD od AKI. Nejsnáze lze prokázat CKD na podkladě dříve známých údajů o poškození ledvin (např. opakovaně zvýšené hodnoty  $S_{Kr}$  v dřívějším období). Pro přítomnost CKD nasvědčují některé parametry laboratorní (zvýšené hodnoty PTH, významná anémie), zobrazovací (zmenšení ledvin, redukce kůry parenchymu či přítomnost cyst na USG ledvin) a histologické (přítomnost glomerulosklerózy, fibrózy tubulointersticia).

### 3.9. Organizační opatření v rámci péče o pacienty s CKD

#### Dispenzarizace

S ohledem na relativně vysoké odborné nároky vázané na poskytnutí adekvátní péče pacientům s CKD je nutné, aby pacienti s pokročilými fázemi CKD byli sledováni v rámci odborné dispenzární péče. Nezanedbatelně vysoká část pacientů s CKD vstupuje stále do programu RRT bez předchozího odborného sledování, resp. bez nefrologické dispenzární péče. U pacientů s CKD, kteří jsou včas předáni do specializované nefrologické péče, je prokazatelně nižší mortalita, morbidita i nutnost nemocničního pobytu v prvním roce po zahájení RRT. Současně je tento přístup spojen s nižšími ekonomickými nároky, vyšší indikací preemptivních transplantací a PD, ale také je včasněji založen cévní přístup k dialýze. KDIGO doporučení z roku 2012 specifikují, jak často je potřeba nemocné s CKD vyšetřovat a kdy je předávat do nefrologické péče (tab.3.8); tato doporučení platí i do současnosti.

Tab. 3.8. Doporučení pro odbornou péči o pacienty s CKD dle KDIGO-  
převzetí do odborné péče a počet vyšetření GFR a albuminurie ročně

Převzetí do odborné péče: M – monitorace R – referování (předání do péče nefrologa) Počet doporučených vyšetření GFR a albuminurie/ ročně: uvedeno číslem ve čtverci Barevně odstupňovány kategorie rizika CKD				Kategorie perzistující albuminurie - popis a rozmezí		
				A1	A2	A3
				Normální – lehce zvýšená < 30 mg/24h	Středně zvýšená 30 – 300 mg/24h	Výrazně zvýšená > 300 mg/24h
Kategorie GFR (ml/s/1.73m <sup>2</sup> ) - popis a rozmezí	G1	Normální zvýšená či	$\geq 1,5$	1 v případě CKD	M 1	R* 2
	G2	Mírný pokles	1,0-1,49	1 v případě CKD	M 1	R* 2
	G3a	Mírný-střední pokles	0,75-0,99	M 1	M 2	R 3



	G3b	Střední-závažný pokles	0,5-0,74–	M 2	M 3	R 3
	G4	Závažný pokles	0,25-0,49–	R* 3	R* 3	R 4 +
	G5	Chronické selhání ledvin	< 0,25	R 4+	R 4+	R 4+

\*Konkrétní úpravy týkající se předání do péče a monitorace mohou být předmětem domluvy mezi lékařem, který předává pacienta do specializované péče nefrologa

V ČR došlo v 10/2016 k novelizaci Vyhlášky o dispenzární péči č. 39/2012 Sbírky zákonů a Vyhlášky č. 70/2012 Sb., která významně přispěla k upřesnění a zkvalitnění odborné péče věnované pacientům s CKD či pacientům, u kterých je zvýšená pravděpodobnost vzniku CKD (tab. 3.9.). Z hlediska skríninku možného pacienta s CKD se tak v rámci preventivních prohlídek poskytovaných všeobecným praktickým lékařem kromě vyšetření moči diagnostickým papírkem zařadilo laboratorní vyšetření  $S_{Kr}$  a odhad eGFR u rizikových nemocných nad 50 let věku.

Tab. 3.9. Vyhláška o preventivních prohlídkách a dispenzární péči z 10/2016

<b>Vyhláška o preventivních prohlídkách č.70/2012 Sb. (změny platné od 10/2016)</b>	
Uvedení laboratorního vyšetření cíleného na odhalení poškození ledvin	
e)6.	Laboratorní vyšetření sérového kreatininu a odhad glomerulární filtrace (eGFR) u nemocných starších 50 let s diabetem a/nebo hypertenzí a/nebo kardiovaskulárními komplikacemi (jednou za 4 roky).
<b>Vyhláška o dispenzární péči č.39/2012 Sb. týkající se poskytovatele v oboru všeobecné praktické lékařství, popřípadě jiného poskytovatele (změny platné od 10/2016)</b>	
Přehled nemocí, kterým je poskytována dispenzární péče PL/jiným poskytovatelem:	
52.	Pacienti s chronickým onemocněním ledvin ve stádiu CKD 4 a 5 (eGFR<0,5 ml/s)
53.	Nemocní s proteinurií >1g/24hod a/nebo mikroskopickou hematurií renálního původu
54.	Chronická glomerulonefritis, autosomálně dominantní polycystická degenerace ledvin (či jiné vrozené onemocnění ledvin)

#### *Vakcinace u nemocných s CKD*

Povinnou součástí protiepidemiologických opatření u chronicky nemocných s CKD je vakcinace proti infekční hepatitidě B (tab. 3.10.). U starších nemocných v RRT se také doporučuje jejich pravidelné očkování proti chřipce a pneumokokovi, jelikož tito nemocní mají sníženou imunitu díky přítomnosti CKD. V současné době k doporučeným očkováním ještě přibude i vakcinace proti nemoci COVID-19, jelikož nemocní s CKD (a zejména v PDL) mohou mít závažnější průběh onemocnění spojený s vysokou mortalitou.

#### *Volba metody RRT*

Volba RRT je mimořádně důležitým organizačním opatřením pro pacienta v pokročilejších fázích CKD. Pro včasnou a vhodnou volbu RRT je nezbytná správná a úplná edukace pacienta o možnostech RRT. Samotná volba RRT musí zohledňovat individuální charakteristiky pacienta a respektovat volbu konkrétní metody RRT ze strany pacienta. V návaznosti na zvolenou metodu RRT je třeba s dostatečným předstihem (obvykle řádově měsíce) realizovat některá opatření či intervence, která umožní zahájit léčbu konkrétní metodou RRT v případě progresu CKD do stadia ESKD (tab.3.10.).

Tab.3.10. Organizační opatření v rámci progresu CKD

Organizační opatření	Fáze CKD	Opatření
Sledování nemocných	G2 – G5 A2-A3	Praktický lékař nebo nefrolog, od G4 také vždy nefrolog
Vakcinace proti infekční hepatitidě B Vakcinace proti COVID-19, chřipce, event. pneumokokovi	G3b – G5	Vakcinace a vytvoření protektivního titru protilátek proti HbsAg (nefrolog/PL)  Dle doporučení pro obecnou populaci (PL/vakcinační centra)
Příprava k RRT	G4 – G5	Edukace o formách RRT, všichni nemocní jsou vyšetřeni a také sledováni nefrologem Volba RRT a příprava na transplantaci: -vytvoření cévního přístupu k HD léčbě -implantace katétru k PD léčbě -identifikace žijícího dárce -realizace vyšetření nutných k zařazení do čekací listiny k transplantaci

CKD: chronic kidney disease; HD – hemodialýza; PD - peritoneální dialýza; PL- praktický lékař; RRT – renal replacement therapy

#### 4. Hypertenze, ateroskleróza a ledviny

Ledviny významným způsobem přispívají k dlouhodobé regulaci TK jak svou exkrece (regulace vylučování sodíku a vody, tzn. regulace objemu extracelulární tekutiny), tak svou endokrinní funkcí: produkce vazokonstričních (reninu) i vazodilatačních (renální prostaglandiny, kalikrein-kininový systém, renomedulární vazodilatační peptidy) látek. Ve vztahu mezi ledvinami a hypertenzí lze konstatovat, že ledviny se účastní patogeneze primární AH, naopak onemocnění ledvin jsou nejčastější příčinou sekundární AH. Dlouhodobá neléčená AH vede k následnému poškození ledvin a je zároveň významným faktorem progresu onemocnění ledvin. Renální onemocnění zvyšuje KV riziko těchto pacientů (tab.4.1.).

Tab. 4.1. Vliv kalkulované GFR na celkovou a KV mortalitu

GFR v ml/s/1,73m <sup>2</sup>	HR celkové mortality	HR KV mortality
>1,0	1,0	1,0
0,75-1,0	1,2	1,4
0,5-0,75	1,8	2,0
0,25-0,5	3,2	2,8
<0,25	5,9	3,4

HR – hazard ratio; GFR – glomerulární filtrace

Pouze malá část (asi 4%) populace hypertoniků má sekundární příčinu AH v primárně renálním onemocnění, a asi jen u 1% je toto postižení korigovatelné s nadějí na vyléčení sekundární AH. Naopak při chorobách ledvin je AH běžným jevem. Maligní AH u

neléčených, nebo špatně léčených, pacientů s esenciální AH může být příčinou selhání ledvin (maligní nefroskleróza). Riziko vývoje CKD zvyšují i lehčí formy esenciální AH vedoucí k méně závažnému poškození ledvin (benigní nefroskleróza). Oba tyto typy postižení ledvin při AH řadíme mezi hypertenzní nefropatie.

#### **4.1.: Benigní nefroskleróza**

##### *4.1.1.: Klinický obraz a diagnostika*

Benigní nefroskleróza jako komplikace AH bývá diagnostikována u asi 15% léčených hypertoniků. Klinicky se může projevovat poruchou koncentrační schopnosti ledvin s nykturií, hyperurikémií (částečně bývá způsobena i terapií diuretiky), albuminurií nebo malou proteinurií (většinou do 1,0g/24h). S progresí onemocnění může proteinurie narůstat až do nefrotických hodnot. Albuminurie je u hypertoniků spojena se zvýšeným KV rizikem, i když její vztah k progresi CKD bývá méně zřetelný než u DKD. Makroskopicky jsou ledviny zpočátku normálně veliké, později obvykle zmenšené. Histologicky lze prokázat ztlustění stěny (zejména medie) drobných svalových arterií, u déletrvajících AH i hyalinózu aferentních arteriol. U části nemocných může být přítomna fokálně segmentální glomeruloskleróza, častý je různý stupeň atrofie tubulů a fibrózy intersticia (v důsledku ischemického kolapsu glomerulů a následném postižení tubulů).

Diagnóza je založena na nálezů:

- izolované, obvykle malé proteinurie/albuminurie u pacienta s esenciální AH (a event. dalšími známkami poškození cílových orgánů AH, např. hypertrofií levé komory srdeční, hypertenzní angiopatií na očním pozadí)
- v počátku onemocnění může být zvýšená GFR (v důsledku zvýšení intraglomerulárního tlaku); následně se GFR snižuje, většinou na úroveň CKD G2-3
- snížení koncentrační schopnosti ledvin
- frakční exkrece  $\text{Na}^+$  bývá zvýšená a současně lze často prokázat zvýšené odpady  $\text{Na}^+$  do moči (při velkém příjmu  $\text{NaCl}$  v potravě a tlakové natriuríze)
- USG ledvin – zmenšené s nerovným povrchem, někdy kalcifikace na přechodu kůry a dřeně a zvýšení rezistenčního indexu ( $>0,80$ ) při dopplerovském vyšetření

Diferenciálně diagnosticky by měla být vyloučena neinvazivními metodami především ischemická nefropatie. Riziko vývoje či progresu CKD je u benigní nefrosklerózy relativně nízké.

##### *4.1.2.: Terapie*

V terapii preferujeme ACEi či ARB. I zde je v kombinační léčbě vhodné zvážit podávání MRA či SGLT2i. Vzhledem ke zvýšenému KV riziku je třeba zvážit ovlivnění dalších rizikových faktorů, zejména dyslipidémie.

#### **4.2.: Maligní nefroskleróza**

Maligní nefroskleróza postihuje až 1% hypertoniků. Častěji se objevuje u pacientů s nedostatečnou kontrolou AH či špatnou kompliancí k antihypertenzní léčbě.

##### *4.2.1.: Klinický obraz a diagnostika*

Klinicky většinou dominují extrarenální projevy maligní hypertenze - bolesti hlavy vystupňované až do poruch vědomí (častěji kvantitativního charakteru) při hypertenzní encefalopatii či PRES syndromu (posterior reversible encephalopathy syndrome), poruchy vize v důsledku hypertenzní neuroretinopatie, případně dušnost při akutním levostranném srdečním selhávání.

Laboratorně se diagnóza opírá o:

- proteinurii, často nefrotickou
- erythrocyturií s přítomností hyalinních šišer v moči
- GFR rychle klesá a během několika měsíců se může vyvinout ESKD
- hypokalemie (v důsledku zvýšené plazmatické reninové aktivity a plazmatického aldosteronu)
- známky trombotické mikroangiopatie při poškození endotelu (trombocytopenie, mírná anémie, vysoký bilirubin a laktátdehydrogenázy, přítomnost schistocytů v krevním nátěru)
- na angiografii renálních tepen obraz postižení tepen 3. řádu, tzv. „vývrtky“ (podkladem je střídání stenotických úseků postižených fibrinoidní nekrózou s dilatovanými úseky)

Histologicky nacházíme výrazné ztlustění stěny renálních tepen s fibrinoidní nekrózou stěny, někdy lze prokázat přítomnost nekróz a srpků (extrakapilární proliferace) v důsledku ruptury stěny kapilár.

#### 4.2.2.: *Terapie*

Terapie pacientů s maligní hypertenzí a následně nefrosklerózou by měla být zahájena za hospitalizace, dle stavu i na jednotkách intenzivní péče. Ke korekci TK je obvykle nutné podávat parenterální antihypertenziva (urapidil, nitroprusid sodný, isosorbit dinitrát). Současně nasazujeme perorální antihypertenziva (**CAVE:** na léky s prodlouženým uvolňováním; k plnému nástupu účinku může dojít až po 3 dnech). Snižování TK by mělo být pozvolné (dosažení normotenze během 3-5 dní), aby nedošlo k akutní hypoperfúzi důležitých orgánů. Renální funkce se stabilizuje nebo zlepšuje u více než poloviny nemocných, u kterých se dosáhlo dobré kontroly TK.

### 4.3.: Renální AH

**4.3.1.: Definice:** jako renální AH můžeme označit takovou hypertenzi, kdy primární patologie je v parenchymu či cévním zásobení ledvin. Příčiny renální AH dělíme na: renoparenchymatózní (postižení parenchymu jedné nebo obou ledvin), renovaskulární (RVO; způsobené poruchou perfúze ledvin), AH při renin produkujících nádorech ledvin (vzácné reninomy, Wilmsův nádor u dětí, adenokarcinom ledviny), AH transplantované ledviny a AH indukovanou léčbou renálních onemocnění (kortikoidy, cyklosporin A, ESA).

#### 4.3.2.: Renoparenchymatózní AH

Renoparenchymatózní AH mohou vyvolávat i jen jednostranné renální afekce a současně může být asociovaná jak s normální, tak sníženou GFR. Z nemocí, které postihují ledviny a jsou často příčinou sekundární AH, to jsou zejména: primární GN, sekundární glomerulopatie (DKD, hypertenzní nefroangioskleróza, systémové vaskulitidy, kryoglobulinémie), chronické TIN (chronická pyelonefritida; toxické, metabolické či postiradiační postižení ledvin či analgetická nefropatie). Velmi často tento typ AH doprovází některá vrozená/dědičná onemocnění ledvin, zejména PCHL či Alportův syndrom.

##### 4.3.2.1.: *Epidemiologie*

U akutních renálních onemocnění se AH vyskytuje často. U postinfekčních GN (např. akutní poststreptokokové) se udává její výskyt až v 80% případů, u ASL/AKI ve 40%, ve 20-30% se vyskytuje u pacientů léčených litotrypsí pro nefrolithiasu. U chronických GN je prevalence AH 20-90 %; stoupá se závažností morfologických změn zjištěných při biopsickém vyšetření a zejména se stupněm fibrotizace v tubulointersticiu ledvin. U nemocných s PCHL se AH vyskytuje u 50-75 % pacientů již v době neporušené GFR (přítomnost četných a velkých cyst může vést k ischemizaci parenchymu ledvin s následnou zvýšenou produkcí reninu).

#### 4.3.2.2.: Laboratorní nálezy a diagnostika u renoparenchymatózní AH

Diagnostika se opírá o AH a současnou přítomnost renálního onemocnění, kdy jsou zároveň vyloučené jiné sekundární příčiny AH. Průkaz onemocnění ledvin se zakládá na anamnéze, fyzikálním vyšetření, vyšetření močových nálezů a krve a dále na zobrazovacích metodách. Laboratorní nálezy u nejčastějších příčin renoparenchymatózní AH jsou:

- nefritický syndrom (glomerulární hematurie s proteinurií většinou mezi 1-3g/den)
- NS
- izolované močové abnormality
  - o glomerulární či smíšená hematurie
  - o proteinurie/albuminurie
  - o leukocyturie s/bez bakteriurie
  - o porucha koncentrační schopnosti ledvin

V diagnostice bychom se měli opírat o:

- základní laboratoř (ionty,  $S_{urea}$ ,  $S_{Kr}$ , albumin, celková bílkovina, cholesterol, CRP)
- vyšetření močového sedimentu
- proteinurie (či poměr PCR nebo ACR)
  - o dle výsledků a klinických projevů dále imunologický screening na SLE (komplement, ANAb, anti ds-DNA, ENA) a vaskulitidy (ANCA, anti-GBM), primární membranózní GN (anti PLA2R – protilátky proti fosfolipázovému receptoru typu A2)
- USG ledvin
  - o podle výsledku se rozhoduje o dalších zobrazovacích metodách (CT, MRI, scintigrafie ledvin)
- oční pozadí, EKG (ECHO)

#### 4.3.2.3.: Léčba renoparenchymatózní AH

Základním cílem je pokles systémového TK na úroveň normotenze. Současně je nutné zohlednit i další rizikové faktory, které mohou přispívat k progresi CKD. Snížení TK < 130/80 mmHg, i za cenu kombinace 3 a více antihypertenziv může redukovat riziko progresu CKD o 30-50% a riziko KV mortality o 40-70%. Požadavek na dosažení cílových hodnot TK je zvláště důležitý u DKD.

### 4.3.3. Renovaskulární AH

4.3.3.1. Definice: Jako renovaskulární AH označujeme stav, kdy dochází k poruše perfúze ledvin z různých důvodů, a v důsledku ischemie renálního parenchymu dochází ke zvýšenému uvolňování reninu (a následně aldosteronu) a k AH. Mezi nejčastější příčiny patří zúžení průsvitu větších cév zásobujících ledviny (stenóza renální tepny - RAS) či aterosklerotické (AS) postižení ledvin, které se může kromě RAS manifestovat také postižením drobných cév v periférii ledvin či ateroembolizací (viz kap. 4.4). U RAS je hypoperfúze ledviny iniciálně dána zpomalením toku krve za stenózou, následně pak dochází k vasokonstrikci v periférii ledviny. Za významnou se většinou považuje stenóza zužující lumen tepny o více jak 60%, k intervenci jsou pak nejčastěji indikovány stenózy  $\geq 80\%$ .

#### 4.3.3.2. Etiologie a výskyt

RAS má typicky dva píky výskytu v závislosti na vyvolávající příčině. Mezi 20.-30. rokem věku se vyskytuje u zúžení renální tepny při jejím postižení fibromuskulární dysplazií. Tyto léze postihují především distální část tepny a fibrotická přestavba může být lokalizována v různých částech tepenné stěny (intima, medie, adventicie). Po 50. roce věku je naopak

stenóza nejčastěji způsobena AS, kdy bývá typicky lokalizována ostiálně (tedy ihned za odstupem renální tepny z aorty). K méně častým příčinám RAS patří vaskulitidy (Takayasuova arteritida, polyarteritis nodosa), útlak tepny zvenčí (retroperitoneální fibróza) či stavy po iradiaci v oblasti renálních tepen (např. při lymfomech s postižením paraaortálních uzlin).

Prevalence RAS je velmi variabilní v závislosti na typu studie (7-39%), častější je u pacientů s DM. Pravděpodobnost, že AH bude mít renovaskulární původ stoupá s věkem, přítomností těžké, špatně ovlivnitelné AH a s přítomností AS postižení tepen v jiných lokalizacích (koronární řečiště a dolní končetiny).

#### 4.3.3.3. *Klinické projevy a diagnostika*

Situace/klinické stavy budící podezření na RAS:

- vznik AH před 30. rokem života
- vznik závažné AH po 55. roce života, ve spojení s CKD nebo srdečním selháním
- přítomnost AH a šelestu v oblasti renálních tepen
- rychlé a trvalé zhoršení dříve dobře kontrolované AH
- rezistentní AH (nedostatečná korekce TK minimálně čtyřkombinací léků, včetně diuretika a MRA)
- hypertenzní krize (tj. ASL, akutní srdeční selhání, hypertenzní encefalopatie nebo pokročilý stupeň retinopatie)
- nejasná atrofie ledviny, diskrepance ve velikosti ledvin nebo jinak nevysvětlitelné selhání ledvin
- prchavé plicní edémy
- náhlý pokles renální funkce nevysvětlitelný jinou příčinou s chudým močovým nálezem (vzestup  $S_{Kr}$  o >50% či pokles eGF >20%)
- pokles eGFR po nasazení ACEi nebo ARB (>20%)

Diagnostika se opírá o některé nepřímé nálezy v laboratoři a o zobrazovací metody:

- hypokalemie (v důsledku vzniku sekundárního hyperaldosteronismu)
- změny v  $S_{Kr}$  či pokles eGF (viz výše)
- dynamická scintigrafie ledvin s podáním MAG3 (s kaptoprilovým testem)
- duplexní sono renálních tepen (limitováno habitem nemocného a zkušeností vyšetřujícího lékaře)
- CT-angiografie (neinvazivní metoda s dobrým odhadem významnosti stenózy; **CAVE** na zatížení kontrastní látkou zejména u nemocných se sníženou eGFR)
- MRI angiografie
- angiografie renálních tepen (provádí se na specializovaném pracovišti za hospitalizace)

#### 4.3.3.4. *Terapie*

Terapii RAS lze rozdělit na konzervativní a intervenční. Mezi intervenční (invazivní) způsoby ošetření RAS patří provedení perkutánní transluminální angioplastiky, často s implantací stentu jako prevencí recidivy stenózy (zejména u ostiálních stenóz; neplatí pro fibromuskulární dysplazii). V případě léky potažených stentů je pak nutné podávat po dobu 3 měsíců duální antiagregační léčbu (kyselina acetylosalicylová a klopidogrel), jeden z těchto léků je pak doporučováno podávat po dobu nejméně 1 roku od intervence. Komplikací metody může být: disekce tepny, krvácení do okolí tepny či z místy vpichu, ateroembolizace do periferie tepny, kontrastní látkou indukovaná nefropatie. Jednoznačně kontraindikovanou je intervence u malých ledvin (<7,5 cm v dlouhé ose). Chirurgické revaskularizační výkony se dnes již prakticky neprovádějí.

Stále častěji se dnes kloníme ke konzervativní léčbě (především u AS původu stenózy), kdy se ukazuje, že invazivní ošetření nemá z dlouhodobého pohledu lepší výslednou renální funkci než konzervativní postup (studie ASTRAL, CORAL), navíc dalším problémem je recidiva stenózy. Do této léčby patří důsledná kontrola TK, podávání antiagregační léčby (deriváty kyseliny acetylosalicylové nebo klopidogrel), statiny. Nutné je podávat i ACEi či ARB, jelikož ty hrají důležitou roli v ochraně nepoškozené ledviny před systémovými důsledky AH (**CAVE:** nutné sledování renální funkce a adekvátní hydratace nemocných).

#### 4.3.4. Léčebné postupy u renální hypertenze

4.3.4.1.: *Nefarmakologická opatření:* mezi ně patří normalizace tělesné hmotnosti, snížení příjmu alkoholu, zákaz kouření. Denní příjem soli doporučujeme < 5g, vhodné je zvýšení příjmu draslíku a magnézia. Fyzickou aktivitu doporučuje úměrnou věku a dalším přidruženým onemocněním, nicméně pravidelné cvičení či chůze by měly být samozřejmostí.

4.3.4.2.: *Farmakologická léčba se řídí následujícími zásadami:*

1. zahájení léčby ACEi nebo ARB; je-li současně přítomná velká proteinurie, je možná kombinace obou těchto skupin antihypertenziv (**CAVE** na hyperkalemii)
2. při nedostatečném účinku předcházející léčby a známkách převodnění přidání diuretika; při nedostatečném účinku předcházející kombinace a chybění převodnění je pak vhodná kombinace s dlouhodobě působícím blokátorem kalciových kanálů
3. není-li dostatečná kontrola hypertenze při kombinaci ACEi, diuretika a blokátoru kalciových kanálů, přidat beta-blokátor nebo centrálně působící antihypertenzivum
4. u rezistentní hypertenze je vhodné do medikace přidat MRA (spironolakton, finerenon) anebo přímá vazodilatancia
5. léčbu je nutné přísně individualizovat i s ohledem na věk a zohlednit další komorbidity
6. zejména u nemocných s DM je vhodné nasazení SGLT3i, který pozitivně ovlivní jak retenci tekutin, tak sodíku

#### 4.3.5. Invazivní výkony na ledvinách

Mají význam v indikovaných případech u jednostranných onemocnění ledvin (nádory, hydronefróza, svašťelá ledvina). Nefrektomie či embolizace renálních tepen se provádí i v případě farmakologicky nekorigovatelné AH se ztrátou funkce postižené ledviny a normální funkcí druhostranné ledviny, či u dialyzovaných nemocných.

#### 4.4. Aterosklerotické (AS) postižení ledvin

AS postižení ledvin patří mezi nejčastější příčiny RVO ledvin. Kromě již výše zmíněné RAS způsobené AS postižením hlavních renálních tepen jde zejména o AS postižení periferního renálního řečiště a dále také o ateroembolické poškození ledvin (cholesterolová embolizace).

##### 4.4.1. AS postižení mikrovaskulatury ledvin

AS postižení periferního renálního řečiště má řadu příčin. Kromě klasických rizikových faktorů AS tak, jak je známe z KV onemocnění (kouření, AH, DM, dyslipidémie), vstupuje do hry i celá řada dalších. Jde zejména o zvýšení některých cytokinů, umožňujících adhezi leukocytů a makrofágů na cévní endotel a způsobujících „mikroinflamaci“. Všechny tyto změny u nemocných s CKD umocňují ještě další faktory, jako je zvýšený oxidační stres či endoteliální dysfunkce se zvýšenou tuhostí cév (zejména v důsledku mediokalcinózy). Svoji roli zde hrají i některé uremické toxiny. AS postižení ledvin akcentuje i nedobře léčená AH, která může vést k rozvoji nefroangiosklerózy.

V terapii se uplatňují opatření již zmíněná v kapitole 3.6.

#### 4.4.2. Ateroembolické postižení ledvin

K ateroembolickému postižení ledvin dochází jednak spontánně, kdy se z nestabilního AS plátu uvolní ateromové hmoty, které embolizují do periferie ledvin. To bývá často příčinou zhoršení renální funkce, např. po zahájení antikoagulační léčby. Iatrogeně pak k tomuto jevu dochází po intervenčních výkonech na velkých tepnách, zejména abdominální aortě.

Laboratorně u těchto jedinců můžeme v KO detekovat zvýšenou eosinofilii, histologicky tuto diagnózu podporuje nález cholesterolových krystalů intraluminálně v drobných cévách ledvin. Léčebně se někdy užívají kortikosteroidy, ale jejich efekt je omezený. Této komplikaci je vhodné předcházet, zejména je potřeba na ni brát zřetel při invazivních výkonech na aortě.

## 5. Diabetes mellitus a ledviny

### 5.1. Definice, epidemiologie a patofyziologie

DKD vzniká na podkladě specifických morfologických a funkčních změn ledvin u nemocných s diabetem 1. i 2. typu a velmi často vede k rozvoji CKD. Jak již bylo uvedeno výše, termín DKD je v současné době považován za vhodnější než dosud obvyklé označení DN zejména proto, že zahrnuje více možných mechanismů poškození ledvin souvisejících s DM. V podstatě nadále ale lze postižení ledvin u DM rozdělit na diabetickou glomerulosklerózu jako důsledek mikroangiopatických komplikací diabetu (= Kimmelstiel-Wilsonův syndrom) a DM s přítomnou CKD (dnes ponejvíce jde o AS postižení ledvin). Odhaduje se, že DKD vyvine asi 12% nemocných s DM, z toho zhruba 30% z nich má eGFR <1,0 ml/s. DKD představuje nejčastější příčinu ESKD, kdy 40% jedinců vstupujících do PDL má podle Registru dialyzovaných nemocných v ČR jako základní diagnózu uvedenou právě DKD.

Onemocnění ledvin vzniká v důsledku hemodynamických a metabolických změn souvisejících s DM a dosud nepřesně definované genetické predispozice. Hlavním metabolickým faktorem je dlouhodobá hyperglykémie, která spouští různé patogenetické mechanismy, jako např. oxidační stres, glykaci proteinů, polyolovou cestu metabolismu glukózy a další. K hemodynamickým faktorům vedoucím k poškození ledvin patří především systémová a intraglomerulární hypertenze, které rovněž působí na lokální produkci cytokinů a růstových faktorů jako aktivních činitelů proliferativních změn. Na histologické úrovni můžeme zpočátku pozorovat glomerulární hypertrofii. Následně dochází ke ztlušťování glomerulární i tubulární bazální membrány a expanzi mezangiální matrix. Druhotně se rozvíjí poškození podocytů. Postupně dochází k útlaku glomerulárních kapilár, který vede k úbytku filtrační plochy, a nakonec k difúzní skleróze glomerulů. V pokročilých stádiích bývá přítomna hyalinóza arteriol a ateromatózní změny větších arterií spolu s tubulární atofií a fibrózou intersticia ledvin.

### 5.2. Klinická charakteristika

Trias hlavních klinických projevů DKD obvykle tvoří: narůstající albuminurie až trvalá proteinurie, AH a progredující pokles eGFR. Vyvíjí se typicky po alespoň 10letém trvání DM 1. typu, výjimečně již dříve. U DM 2. typu může být přítomno již při stanovení diagnózy DM, protože obvykle nelze správně časově určit vznik a rozvoj DM. Ve svém vývoji je téměř vždy provázeno diabetickou retinopatií a neuropatií a zvýšeným výskytem KV komplikací. V iničiálních fázích DKD se může objevit hyperfiltrace ledvin, která je laboratorním obrazem glomerulární hypertrofie a je značně závislá na úrovni kompenzace DM. V této fázi je poškození ledvin při správném nastavení léčby ještě z větší zčásti reverzibilní. Přítomnost perzistující albuminurie (tedy zvýšení ACR alespoň ve 2 ze 3 vzorků moči) již signalizuje možnost vzniku trvalého poškození ledvin. Po dalším několikaletém období se již rozvíjí trvalá proteinurie, AH a postupně klesá GFR. Proteinurie se postupně stává neselektivní,



nezřídka se rozvíjí až nefrotická proteinurie či plně vyvinutý NS. Pokles eGFR vykazuje značně individuální rozdíly (0,03-0,3 ml/s/rok) a kromě kompenzace DM je také závislý na kompenzaci TK a přidružených komorbiditách, včetně obezity.

U nemocných s DM často dochází ke zhoršování metabolické kompenzace se značnou labilitou DM a rizikem hypoglykemií při porušeném renálním metabolismu inzulínu a snížení renální glukoneogeneze.

Protože DKD může mít různý klinický průběh a její chápání jako nefropatie je v širším (u části nemocných se zpočátku projevuje pouze albuminurií, jindy zase pouze poklesem eGFR, event. mohou být přítomny obě abnormality současně), dáváme v současné době přednost klasifikaci DKD, která kopíruje klasifikaci CKD a zohledňuje úroveň eGFR a míru albuminurie (viz výše). Tato klasifikace nahrazuje dříve používané hodnocení stádií DN.

### 5.3.Diagnostika

Diagnostika DKD se opírá o nález:

- albuminurie či proteinurie
- snížení eGFR
- o přítomnost jiných známek poškození ledvin spojených s přítomností CKD (viz. Tab. 3.1).

Přítomnost poškození ledvin DKD výrazně podporuje současná detekce mikroangiopatických komplikací i v jiných orgánech (diabetická retinopatie, neuropatie či syndrom diabetické nohy).

Screening DKD (tj. vyšetření albuminurie/proteinurie a stanovení eGFR) by měl být proveden minimálně 1x ročně u všech nemocných s DM 1. typu od 5. roku po vzniku DM (u dětského DM již od pubertálního období). Vzhledem k obvykle iniciálně dlouhodobě klinicky skrytému průběhu renálního onemocnění by v případě DM 2. typu měl být screening výskytu prováděn ihned při stanovení diagnózy DM a dále 1x za rok.

Při výskytu atypických anamnestických či klinicko-laboratorních údajů je nicméně vždy nezbytné (zvláště u nemocných s DM 2. typu) zvážit i možnost postižení ledvin z jiných příčin (Tab.5.1). I nemocný s DM může vyvinout primární GN, RPGN či ICHL (u nemocných s DM je zvýšené riziko AS postižení tepen většího kalibru). Doporučená frekvence sledování nemocných s DKD je závislá na velikosti albuminurie a úrovni eGFR a nikterak se neliší od běžné populace s CKD (viz. Tab.3.8.)

Tab. 5.1. Diferenciální diagnostika postižení ledvin u DM

<b>Klinický obraz typický pro DKD (RB není indikována)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- dlouhodobá anamnéze DM</li> <li>- přítomnost diabetické retinopatie</li> <li>- v anamnéze dlouhodobý výskyt albuminurie, který přechází pozvolna v narůstající proteinurii</li> <li>- nefrotická proteinurie, která předchází poklesu GFR</li> <li>- nepřítomnost mikroskopické hematurie</li> </ul>
<b>Atypická nefrotická proteinurie u nemocného s DM (RB je indikována)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- rychlý rozvoj proteinurie</li> <li>- snižování GFR neodpovídající průběhu DM</li> <li>- přítomnost CKD bez proteinurie a/ nebo bez diabetické retinopatie</li> <li>- přítomnost glomerulární erytrocyturie</li> <li>- nepoměr mezi velikostí ledvin (USG) a klinicko-laboratorním nálezem</li> <li>- krátká anamnéza DM</li> <li>- nepřítomnost diabetické retinopatie</li> </ul>

### **Snížená GFR s malým močovým nálezem u nemocného s DM (často u ischemického poškození ledvin)**

- obvykle starší nemocný (> 60 let) s klinickými projevy AS (tj. ischemická choroba srdeční, chronické srdeční selhání, ischemická choroba dolních končetin, cerebrovaskulární insuficience)
- proteinurie obvykle nižší než 1,0 g/24 hodin
- AH může, ale nemusí být přítomna

*AH: arteriální hypertenze; AS: ateroskleróza; DKD: diabetické onemocnění ledvin; DM: diabetes mellitus; GFR: glomerular filtration rate; RB: renální biopsie; USG – ultrasonografie*

#### **5.4.Léčba**

Úprava zvýšených hodnot glykémie má zásadní význam pro prevenci DKD a zpomalení jeho progresu. Prokazatelně brání vzniku a progresi albuminurie i poklesu GFR u nemocných s DM 1. typu (studie DCCT/EDIC) i 2. typu (UKPDS, ADVANCEON). Důsledná kontrola metabolické kompenzace pomocí monitorace glykovaného hemoglobinu (HbA1c; obvykle méně než 53 mmol/mol) zůstává v prevenci DKD obligátním požadavkem. O přísnější kontrolu DM se snažíme zejména v počátečních stádiích DM, u nemocných s pokročilým CKD 4-5 je třeba zohlednit zvýšené riziko hypoglykémie při snížené glukoneogenezi ledvinami a sníženém odbourávání inzulínu, proto i hodnoty HbA1c akceptované jako vyhovující jsou obvykle vyšší. Hladiny HbA1c zde navíc mohou být zkresleny vlivem zkráceného přežívání erytrocytů při dialýze či podáváním ESA.

Základní léčebná opatření při léčbě DKD zahrnují:

- léčbu hyperglykémie
- léčbu hypertenze
- léčbu dyslipidémie
- dietní opatření

Poslední tři jmenovaná opatření se řídí stejnými pravidly jako u pacientů s CKD bez DM, a ta již byla uvedena výše (kap. 3.6). Důležité je zmínit zejména použití blokátorů RAAS (ACEi či ARB), jejichž nefroprotektivní mechanismus u nemocných s DM byl jasně prokázán řadou studií. Velmi výhodnou se zdá i kombinace ACEi/ARB a SGLT2i, které se doplňují ve svém mechanismu účinku (působení na eferentní vs. aferentní arterioli), což může vést k umocnění antiproteinurického efektu.

Zde se tedy zaměříme především na léčbu antidiabetiky, která mají nefroprotektivní potenciál a mohou mít pozitivní efekt na ledviny.

#### *Metformin*

Základem léčby u všech diabetiků, včetně těch s DKD, je metformin. Zde je třeba zmínit potřebu redukovat dávky metforminu při snížené eGFR (při 0,5-0,99 ml/s redukuje dávku na 1-2g/den), při poklesu eGFR pod 0,5 ml/s již je nutné jeho podávání zastavit (riziko laktátové acidózy). I když nemáme jednoznačné informace o nefroprotektivním efektu metforminu u nemocných s CKD, zdá se, že také u těchto nemocných snižují KV mortalitu. I u řady dalších antidiabetik je nutné při pokročilé CKD dávky upravit. Inzulin je naopak i při pokročilejších stádiích CKD bezpečný, i když je třeba očekávat jeho sníženou potřebu z důvodů již uvedených výše.

#### *SGLT2 inhibitory (SGLT2i)*

Mezi antidiabetika vykazující nefroprotektivní efekt nezávislý na korekci glykemií patří především SGLT2i (glifloziny). Jejich nefroprotektivita byla potvrzena nejen v mortalitních

studiích primárně zaměřených na KV cíle u pacientů s vysokým KV rizikem a nízkým rizikem renálním (malý podíl nemocných s eGFR < 1,0 ml/s), např. studie EMPAREG OUTCOME, CANVAS-R a DECLARE-TIMI, ale i ve studiích u pacientů s vysokým renálním rizikem (CREDENCE, DAPA-CKD a EMPA-KIDNEY), které měly primárně renální cíle a jsou z pohledu hodnocení renoprotektivity SGLT2i u DKD mnohem důležitější. Napříč studiemi byl prokázán efekt na snížení kompozitního renálního cíle (většinou tvořeného poklesem eGFR o 40-55%, ESKD nebo úmrtím z kardiálních nebo renálních příčin) v průměru o 30-40 % a nutnost RRT o 40-50 %. Renoprotektivní efekt SGLT2i byl nezávislý na hladině HbA1c a stupni renální dysfunkce a uplatnil se i osob bez DM. SGLT2i navíc prokazatelně redukuje KV riziko a riziko srdečního selhání. Na základě těchto výsledků se nyní SGLT2i staví do pozice léků první volby u DM (vedle metforminu). Léčba SGLT2i by měla být zahájena u všech nemocných s DM a CKD s eGFR  $\geq 0,33$  ml/s. S již zahájenou léčbou SGLT2i je možné pokračovat až do stádia CKD G5 či zahájení RRT, zejména tam, kde je zároveň přítomna albuminurie (ACR > 30 g/mol) a kde nemocný léčbu toleruje.

#### *Agonisté receptorů pro glukagon-like peptid 1 (GLP-1 RA)*

Snížení renálního kompozitního cíle bylo patrné také při léčbě dlouze působícími GLP-1 RA – liraglutidem (LEADER), injekčním semaglutidem (SUSTAIN-6) a dulaglutidem (REWIND). Renoprotektivní efekt byl vázaný zejména na nový rozvoj či progresi albuminurie; rychlost poklesu eGFR příznivě ovlivnil pouze dulaglutid. Uvedené studie nebyly primárně postavené ke sledování renálních efektů těchto látek, tímto směrem zaměřené studie nyní běží. Přednost před dalšími antidiabetiky jim tedy dáváme zejména tam, kde nelze použít metformin či SGLT2i či nejsou nemocnými tolerovány a dále pak tam, kde je potřeba snížit KV riziko (nemocní s KV příhodami v anamnéze). Jejich výhodou je i to, že řada z nich se dá vcelku bezpečně použít i u nemocných s pokročilým snížením eGFR (až do eGFR 0,25 ml/s) a pomáhají redukovat tělesnou hmotnost nemocných.

Postupy při dialyzační léčbě se u diabetických pacientů zásadně neliší od léčby nemocných bez DM. Jejich léčba patří sice převážně do rukou nefrologa, ale pravidelná spolupráce s diabetologem stran kontroly DM je žádoucí. HD a PD vykazují u diabetických pacientů srovnatelné výsledky.

Určitá specifika vykazuje příprava nemocných s DM před založením cévního přístupu či v souvislosti s přípravou na transplantaci ledviny, nicméně tato problematika patří jednoznačně do rukou nefrologa a přesahuje rámec těchto doporučení.

Pro podrobnější informace odkazujeme na Doporučené postupy při diabetickém onemocnění ledvin 2021 (viz literatura).

## Literatura

Doporučení k diagnostice chronického onemocnění ledvin; společný dokument České nefrologické společnosti a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP z roku 2021; [www.nefrol.cz](http://www.nefrol.cz)

Pelikánová T, Viklický O, Rycjlik I et l. Doporučené postupy při diabetickém onemocnění ledvin 2021. Klin. Biochem. Metab., 29 (50), 2021, No. 2, p. 104 - 116

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney Int 2021; 99:S1-S87.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int 2022; 102 (Suppl 5S), S1–S127

Szonowska B, Svobodová B, Štěpánová M, Zlatošová E. Doporučený postup podpůrné a paliativní péče pro pacienty s pokročilým onemocněním ledvin z roku 2021. [www.nefrol.cz](http://www.nefrol.cz)

Viklický O, Ryšavá R, Tesař V et al. Expertní stanovisko ke spolupráci diabetologů a internistů s nefrology v péči o nemocné s chronickým onemocněním ledvin. Vnitř Lék. 2022;68(7):426-431.

[www.USRDS](http://www.USRDS); webové stránky United States Renal Data System (USRDS)

[www.nefrol.cz](http://www.nefrol.cz); webové stránky České nefrologické společnosti (ČNS)

[www.KDIGO](http://www.KDIGO); webové stránky\_Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)

[www.mzcr.cz](http://www.mzcr.cz); webové stránky Ministerstva zdravotnictví ČR

## Seznam zkratek

ACE	Angiotensin-konvertující enzym (angiotensin- converting enzyme)
ACEi	Inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu
ACR	Poměr albumin/kreatinin v moči (albumin-creatinine ratio)
AD	Autozomálně dominantní
AH	Arteriální hypertenze
AKD	Akutní onemocnění ledvin (acute kidney disease)
AKI	Akutní poškození ledvin (acute kidney injury)
ANCA	Protilátky proti cytoplasmě neutrofilních leukocytů (antineutrophil cytoplasmic antibodies)
ATB	Antibiotika
Anti-GBM	Protilátky proti bazální membráně glomerulů (antiglomerular basement membrane antibodies)
ARB	Blokátory receptoru pro angiotensin II (angiotensin receptor blockers)
ASL	Akutní selhání ledvin
ATN	Akutní tubulární nekróza
BHP	Benigní hypertrofie prostaty
CKD	Chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (rovnice pro odhad glomerulární filtrace)
CT	Computerová tomografie
DM	Diabetes mellitus
DKD	Diabetické onemocnění ledvin (diabetic kidney disease)
DOAC	Přímá perorální antikoagulancia (direct oral anticoagulants)
eGFR	Odhadnutá glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration rate)
ERY	Erytrocyt
ESA	Léky stimulující erythropoézu (erythropoiesis stimulating agents)
ESKD	Konečné stadium selhání ledvin (end stage kidney disease)
GFR	Glomerulární filtrace (glomerular filtration rate)
GLP-1 RA	Agonisté receptorů pro glukagonu podobný peptid (glucagon-like peptide)
GN	Glomerulonefritida
HbA1c	Glykovaný hemoglobin
HCO	Vysoce propustný dialyzátor (high cut-off)
HD	Hemodialýza
HDL	Lipoprotein o vysoké denzitě (high-density lipoprotein)
HPT	Hyperparathyreóza
HR	Hazard ratio/riziko
CHSL	Chronické selhání ledvin
Ig	Imunoglobulin
ICHL	Ischemická choroba ledvin
IMC	infekce močových cest
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KO	Krevní obraz
KV	Kardiovaskulární

LDL	Lipoprotein o nízké denzitě (low-density lipoprotein)
MAC	Metabolická acidóza
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease (rovnice pro odhad glomerulární filtrace)
MRA	Inhibitory mineralokortikoidních receptorů (mineralocorticoid receptor antagonists)
MRI	Magnetická rezonance (magnetic resonance image)
NS	Nefrotický syndrom
NSA	Nesteroidní antiflogistika
PCR	Poměr bílkovina/kreatinin v moči (protein-creatinine ratio)
PD	Peritoneální dialýza
PDL	Pravidelná dialyzační léčba
PCHL	Polycystická choroba ledvin
PSA	Prostatický antigen
PTH	Parathormon
RAAS	Systém renin-angiotensin-aldosteron
RAS	Stenóza renální arterie (renal artery stenosis)
RB	Renální biopsie
RPGN	Rychle progredující glomerulonefritida (rapid progressive glomerulonephritis)
RRT	Metoda nahrazující funkci ledvin (renal replacement therapy)
RVO	Renovaskulární onemocnění ledvin
SGLT2	Sodíko-glukózový kotransportér 2 (sodium-glucose cotransporter 2)
SGLT2i	Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2
$S_{Kr}$	Sérový kreatinin
SLE	Systémový lupus erytematodes
$S_{urea}$	Sérová koncentrace urey
TBC	Tuberkulóza
TIN	Tubulointersticiální nefritida
TK	Krevní tlak
USG	Ultrazvuk