

Doporučené diagnostické a terapeutické postupy
pro všeobecné praktické lékaře



ZÁKLADY NEFROLOGIE

Definice pojmů, akutní selhání ledvin,
chronické onemocnění ledvin, hypertenze a ledviny

Autoři:

prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.
Česká nefrologická společnost

MUDr. Pavel Brejník
Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

NOVELIZACE 2018



Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře
Společnost všeobecného lékařství, Sokolská 31, Praha 2

ZÁKLADY NEFROLOGIE

Definice pojmů, akutní selhání ledvin, chronické onemocnění ledvin, hypertenze a ledviny

Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře 2018

Autoři:

prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.
Česká nefrologická společnost

MUDr. Pavel Brejník
Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

Oponenti:

prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.
Česká nefrologická společnost

MUDr. Otto Herber
Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

OBSAH

1. Vymezení pojmů	3
1.1. Oligurie a anurie	3
1.1.1. Definice: Oligurie: množství moči <500 ml/24 h (tj. <20 ml/h)	3
1.1.2. Etiologie	3
1.1.3. Klinický obraz, diagnostika, terapie	3
1.2. Polyurie a polydipsie	3
1.2.1. Definice: příjem tekutin a objem vyloučené moči > 3 l/24h	3
1.2.2. Etiologie	3
1.2.3. Diagnostika	4
1.2.4. Terapie	4
1.3. Polakisurie, dysurie, strangurie	4
1.3.1. Definice - polakisurie: časté nucení na močení s vyprazdňováním malého množství moči. Celkové množství moči za den je normální.	4
1.3.2. Etiologie	4
1.3.3. Diagnostika	4
1.3.4. Terapie: dle vyvolávající příčiny. U IMC antibiotika, nejlépe dle citlivosti. Při recidivujících infekcích dlouhodobá chemoprolaxe moči, Uro-vaxon, extrakty z brusinek, manóza.	5
1.4. Bolesti v bederní krajině	5
1.4.1. Etiologie	5
1.4.2. Diagnostika	5
1.5. Hematurie	5
1.5.1. Definice - příměs krve v moči	5
1.5.2. Etiologie	5
1.5.3. Diagnostika	5
1.6. Leukocyturie a bakteriurie	6
1.6.1. Definice: leukocyturie: přítomnost leukocytů v moči; patologická hodnota je > 5 leukocytů v zorném poli.	6
1.6.2. Etiologie	6
1.6.3. Klinický obraz:	6
1.6.4. Diagnostika	7
1.7. Proteinurie	7
1.7.1. Definice:	7
1.7.2. Etiologie	7
1.7.3. Diagnostika: z první ranní moči, poté co se pacient před ulehnutím vymočil	7
2. Akutní selhání ledvin	8
2.1. Definice, terminologie, klasifikace akutního selhání ledvin	8
2.2. Epidemiologie akutního poškození ledvin	9
2.3. Etiologie a patofyziologie akutního selhání ledvin	9
2.4. Průběh akutního poškození ledvin	10
2.5. Klinické projevy akutního poškození ledvin	10
2.6. Vyšetření u nemocného s akutním poškozením ledvin	10
2.7. Léčba	11
2.8. Prognóza akutního selhání ledvin	12
2.9. Prevence akutního selhání ledvin	12
3. Chronické onemocnění ledvin	12
3.1. Základní charakteristika	12
3.2. Epidemiologie a příčiny chronického onemocnění ledvin	14
3.3. Přirozený průběh chronického onemocnění ledvin	14
3.4. Patogeneze a mechanismy progresu chronického onemocnění ledvin	14
3.5. Metody vyšetřování ledvinných funkcí a albuminurie	15
3.6. Ovlivnění progresu chronického onemocnění ledvin	16
3.7. Klinický obraz a léčba chronického onemocnění ledvin	16
3.8. Diferenciální diagnostika chronického onemocnění ledvin	18
3.9. Organizační opatření v rámci péče o pacienty s CKD	18
4. Hypertenze a ledviny	20
4.1. Benigní nefroskleróza	20
4.1.1. Klinický obraz a diagnostika	20
4.1.2. Terapie	21
4.2. Maligní nefroskleróza	21
4.2.1. Klinický obraz a diagnostika	21
4.2.2. Terapie	21
4.3. Renální hypertenze	22
4.3.1. Definice:	22
4.3.2. Renoparenchymatózní hypertenze	22
4.3.2.1. Epidemiologie	22
4.3.2.2. Laboratorní nálezy a diagnostika u renoparenchymatózní hypertenze	22
4.3.2.3. Léčba renoparenchymatózní hypertenze	22
4.3.3. Renovaskulární hypertenze	23
4.3.3.1. Definice:	23
4.3.3.2. Etiologie a výskyt	23
4.3.3.3. Klinické projevy a diagnostika	23
4.3.3.4. Terapie	23
4.3.4. Léčebné postupy u renální hypertenze	24
4.3.4.1. Nefarmakologická opatření:	24
4.3.4.2. Farmakologická léčba se řídí následujícími zásadami:	24
4.3.5. Invazivní výkon na ledvinách	24

1. VYMEZENÍ POJMŮ

1.1. OLIGURIE A ANURIE

1.1.1. DEFINICE: OLIGURIE: MNOŽSTVÍ MOČI <500 ML/24 H (TJ. <20 ML/H)

Anurie: množství moči < 100 ml/24h (tj. < 5 ml/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: ACE inhibitory, nesteroidní antiflogistika, cyklosporin A

CAVE na hypotenzi při přílišné antihypertenzní terapii, včetně terapie diuretiky

- Akutní selhání ledvin (ASL) renálního původu; rychle progredující glomerulonefritidy, akutní tubulární nekróza (ATN), otravy a další
- Chronické onemocnění ledvin ve stádiu terminálního selhání
- Obstrukce močových cest; např. při benigní hyperplazii prostaty, urolitiáze či gynekologických tumorech, případně navozená léky

1.1.3. KLINICKÝ OBRAZ, DIAGNOSTIKA, TERAPIE

Závisí na etiologii:

Funkční oligurie; klinický obraz: projevy dehydratace, často hypotenze, tmavá (koncentrovaná) moč
diagnostika: specifická hmotnost moči > 1025, vysoká osmolalita moči (> 400 mmol/kg), Na⁺ v moči < 20 mmol/l

terapie: rehydratace a substituce iontů podle laboratorních nálezů

(CAVE u ASL na nebezpečí převodnění!)

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

diagnostika: aktivní močový sediment (hematurie/proteinurie), pozitivní protilátky (ANCA, antiGBM, snížení C3 složky komplementu), Na⁺ v moči > 20 mmol/l, specifická hmotnost moči 1010-1020; přesné určení pomocí renální biopsie

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 podbřišku, akutní retence moči, někdy nauzea a zvracení

diagnostika: USG vyšetření močových cest

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

1.2. POLYURIE A POLYDIPSIE

1.2.1. DEFINICE: PŘÍJEM TEKUTIN A OBJEM VYLOUČENÉ MOČI > 3 L/24H

1.2.2. ETIOLOGIE

- diabetes mellitus (nejčastěji)
- alkohol (blokáda antidiuretického hormonu; vliv i volumu v případě konzumace piva)
- po lécích: saluretika, amfotericin B, abúzus projímadel
- nefrogenní: chronická renální insuficience, 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 hypokalcémie

- psychogenní: 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 (\uparrow u DM: $> 7,0$ nalačno a $> 11,1$ mmol/l kdykoli během dne), Na^+ (hypernatremie), sérový kreatinin – S_{Kr} (\uparrow u nefrogenních příčin), ionty ($\text{Ca}^{2+} \uparrow$, $\text{K}^+ \downarrow$), krevní obraz, vyšetření močového sedimentu či testovací proužky (glykosurie, někdy mírná proteinurie), osmolalita a specifická hmotnost moči snížené (diabetes insipidus vyloučen při osmolalitě > 800 mmol/kg v ranní moči)
- hospitalizace při dif. diagnostických problémech (koncentrační pokus) nebo při celkově nepříznivém stavu vyžadujícím infúze

1.2.4. TERAPIE

Odpovídající 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 (vyklučují více soluty než vodu) a blokátory vazodilatačních prostaglandinů (nesteroidní antiflogistika).

1.3. POLAKISURIE, DYSURIE, STRANGURIE

1.3.1. DEFINICE - POLAKISURIE: ČASTÉ NUCENÍ NA MOČENÍ S VYPRAZDŇOVÁNÍM MALÉHO MNOŽSTVÍ MOČI. CELKOVÉ MNOŽSTVÍ MOČI 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	+	+
Benigní hyperplazie prostaty, karcinom prostaty	+	-
Strikтуры uretry, svařstělý měchýř	+	-
Akutní pyelonefritida	(+)	(+)
Dráždivý měchýř (overactive bladder)	+	-

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 (benigní neoplazie prostaty? neoplazie?), bolestivost při palpaci ureterálních bodů či nad symphýzou při infekcích
- laboratorní vyšetření: testovací proužky, močový sediment, urikult; u mužů vhodné 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. Infekce močových cest u starších mužů s hyperplázií prostaty může být oligosymptomatická, ale může rychle způsobit snížení funkce ledvin.

1.3.4. TERAPIE: dle vyvolávající příčiny. U IMC antibiotika, nejlépe dle citlivosti. Při recidivujících infekcích dlouhodobá chemoprophylaxe moči, Uro-vaxon, extrakty z brusinek, manóza.

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	Pyelonefritida
Tupá, trvalá bolest	Akutní pyelonefritida, městnání moči (hyperplazie prostaty, pokročilý adenokarcinom ledviny nebo urotelový karcinom), edém ledvin při postižení tubulointersticia
Kolikovitá bolest	Nefrolitiáza, vzácněji krevní koagula (neoplázie), odchod nekrotických papil při analgetické nefropatii

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 (nález na prostatě, Douglasův prostor? zvětšená děloha?), vzhled moči, popř. přecedit moč přes filtr (konkrementy? koagula?)
- laboratorní vyšetření: testovací proužky, močový sediment, urikult, krevní obraz, S_{Krt} , S_{urea} , 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: neviditelná příměs krve v moči, > 3 erythrocyty/zorné pole při vyšetření močového sedimentu.

CAVE: Hematurii může způsobit vaginální krvácení, u žen je třeba se na tuto možnost ptát.

1.5.2. ETIOLOGIE

- prerénální: hemoragická diatéza při trombocytopenii/trombocytopatii nebo koagulopatii, způsobená léky (dikumarinové deriváty, antiagregancia), hemolytická anémie
- renální: nefrokalcinóza, tumory ledviny, glomerulonefritidy, akutní pyelonefritida, tubulointersticiální nefritida, polycystóza ledvin, 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 (cyklofosamid), po iradiaci malé pánve, trauma, tumor (často první příznak u papilomů nebo tumorů měchyře), onemocnění prostaty

1.5.3. DIAGNOSTIKA

- anamnéza: makroskopická?, bolesti?, dysurie?, polakisurie?, horečka?, léky? předchorobí (angína a následná poststreptokoková glomerulonefritida, hypertenze)?, změny hmotnosti (↓ svědčí pro tumor, ↑ pro nefrotický syndrom), rodinná anamnéza: polycystická degenerace ledvin? poruchy sluchu (Alportův syndrom) či jiné vrozené abnormality?
 - fyzikální vyšetření: vyšetření břicha se zaměřením na vyšetření ledvin, per rectum, TK, otoky, změny na kůži (petechie) či kloubech (známky artritidy)?
 - laboratorní vyšetření:
 - testovací proužky: hranice průkaznosti 5-10 ery / μ l (odpovídá 3-5 ery na zorné pole v sedimentu); **CAVE:** falešně pozitivní také při hemoglobinurii a myoglobinurii
 - močový sediment: nutné vyšetřit do 1–2h po vymočení, jinak dojde v důsledku osmotických změn k lýze erytrocytů s uvolněním Hb a počet ery již není hodnotitelný!
 - v současnosti preferováno vyšetření močového sedimentu průtokovým cytometrem (norma pro erytrocyty je do 10 erytrocytů/ μ l)
 - erytrocyty ve fázovém kontrastu: > 80 % dysmorfních a > 5 % akantocytů svědčí pro glomerulární původ
 - v případě podezření na nádor cytologické vyšetření moči
- CAVE:** při nebolestivé hematurii vždy nutno vyloučit tumor (urologické vyšetření)
- krevní obraz, S_{kr}
 - USG ledvin a močových cest (případně malé pánve)
 - Urologické vyšetření při diferenciálně diagnostických obtížích, při makroskopické hematurii neglomerulární etiologie (nejlépe ještě v době krvácení)
 - renální biopsie u jasně glomerulární hematurie (či je-li současně 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 pozitiva na krev, ale v sedimentu nejsou erytrocyty, sérum zbarveno do červena
- myoglobinurie: např. po těžkých poraněních (crush syndrom, rhabdomyoláza), po infarktu myokardu, po sportovních výkonech (např. karate, maratónský běh); při použití testovacích proužků pozitiva na krev, ale v sedimentu nejsou erytrocyty, sérum je ale čiré
- červené zbarvení moči po lécích: sulfonamidy, metronidazol, aminophenazon, phenytoin, rifampicin, methyl-dopa; 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. Střádat moč po dobu 24 h, uchovávat ve tmě a v chladu (4-8 °C) a odeslat do specializované laboratoře. V sedimentu chybí erytrocyty.

1.6. LEUKOCYTURIE A BAKTERIURIE

1.6.1. DEFINICE: LEUKOCYTURIE: přítomnost leukocytů v moči; patologická hodnota je > 5 leukocytů v zorném poli.

Bakteriurie: přítomnost bakterií v moči; signifikantní bakteriurie: > 104 bakterií/ml moči.

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

1.6.2. ETIOLOGIE

Leukocyturie bez prokazatelné bakteriurie: залéčená IMC, tubulointerstiální nefritida, gonorea, urogenitální TBC, trichomonáza, kandidóza, atypické infekce (mykoplazma, chlamydie, ureaplazma), karcinom prostaty, tumor močového měchýře, glomerulonefritidy (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 PCR (chlamydie, ureaplazma, mykoplasma)
- USG močových cest
- při nejasnostech urologické (a případně nefrologické) vyšetření

1.7. PROTEINURIE

1.7.1. DEFINICE:

proteinurie je stav, kdy v moči je zvýšený obsah bílkoviny nad fyziologickou normu. Současná diagnostika je založena na vyšetření celkové bílkoviny a albuminu v moči, méně často je vyšetřována močová exkrece jednotlivých dalších močových proteinů. V poslední době se doporučuje stanovovat poměr bílkovina/kreatinin (PCR) nebo častěji albumin/kreatinin (ACR) v náhodném vzorku moči (nejlépe v prvním ranním vzorku) – viz Tabulka 3. 3. Pro včasné odhalení počínajícího poškození ledvin u diabetiků a hypertoniků má význam stanovení albuminu v moči. Pojem mikroalbuminurie recentní KDIGO 2012 doporučují přestat používat, protože jakákoliv albuminurie představuje riziko vzniku kardiovaskulárních komplikací.

Převahu proteinů, které se fyziologicky vyskytují v moči, tvoří uromodulin (dříve označovaný jako Tamm-Horsfallův protein), malé množství albuminu, sekrečního IgA a IgG. Součástí fyziologické proteinurie bývá také omezené množství volných lehkých řetězců imunoglobulinů, které se filtrují do moči. Je třeba si uvědomit, že proteinurie může být ovlivněna celou řadou zevních vlivů (fyzická aktivita, ortostáza, snížený/zvýšený příjem proteinů, febrilie), které je potřeba při jejím vyhodnocení zohlednit. Jako malou označujeme proteinurii do 1,5 g/den, jako velkou (resp. nefrotickou) pak proteinurii $\geq 3,5$ g/den.

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): glomerulonefritidy, systémová onemocnění glomerulů (diabetes mellitus, SLE, autoimunitní onemocnění, amyloidóza), těhotenská nefropatie (gestóza)
- tubulární (charakterizovaná přítomností NAG, α 1-mikroglobulinu, β 2-mikroglobulinu): intersticiální nefritida, ASL, toxické poškození tubulů (např. rtuť, olovo, kadmium).
- postrenální (charakterizovaná přítomností uromodulinu, α 2-makroglobulinu, apolipoproteínu 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 (hypertenze, diabetes mellitus, infekce), tělesná zátěž
- fyzikální vyšetření: sledovat především periferní otoky, poklep a palpce bederní krajiny, TK
- laboratorní vyšetření:
 - testovací proužky: průkaznost 20mg/100ml; falešně pozitivní při silně alkalické moči. Prokazují téměř výhradně jen albumin. Mají velmi nízkou senzitivitu a specifitu. CAVE: možnost falešné negativity při průkazu proteinů jiných než albumin (např. prerennální proteinurie způsobená hemoglobinem či myoglobinem, Bence-Jonesova proteinurie nebo způsobená volnými lehkými řetězci; tubulární proteinurie s převahou uromodulinu či dalších makroproteinů). Výrazně závislé na stavu hydratace nemocného, resp. na koncentraci vyšetřovaného vzorku moči.
 - kvantitativní stanovení proteinurie za 24 h (norma < 150 mg/den). Provádí se různými biochemickými metodami. Sběr moči za 24 hod. se dnes již opouští, jednoznačně vyloučit by se měly časované sběry, které zahrnují 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 24hodinového sběru moči. Norma do 30 mg/24 hod. Dva ze tří pozitivních vzorků odebraných v průběhu 3-6 měsíců již jednoznačně určují přítomnost incipientní DN. Pacienti s DM by měli být testováni na přítomnost albuminurie minimálně 1x ročně.
 - poměr protein/kreatinin (PCR – protein/creatinine ratio) či albumin/kreatinin (ACR – albumin/creatinine ratio). Dnes jsou jednoznačně preferovány pro dobrou specifitu i senzitivitu a nezávislost na sběru moči. Neměly by se používat u výrazně snížené renální funkce ($S_{kr} > 250 \mu\text{mol/l}$). O perzistentní proteinurii mluvíme u jedinců, kteří mají alespoň dvě kvantitativní vyšetření moči na proteinurii 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 AKUTNÍHO SELHÁNÍ LEDVIN

Akutní selhání ledvin 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, a s pojmem akutní selhání ledvin (ASL), které je vnímáno 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: Risk čili riziko poruchy funkce ledvin, Injury čili poškození funkce ledvin a Failure čili selhání funkce ledvin, a dva klinické výstupy/následky, definované dobou závislosti na náhradě funkce ledvin – Loss (přechodná ztráta funkce ledvin vyžadující dialýzu) a End-stage renal disease - ESRD (konečné/trvalé selhání ledvin). 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 3 stupni závažnosti (AKI stadium 1 = Risk, AKI stadium 2 = Injury, AKI stadium 3 = Failure). Kategorie Loss a ESRD 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 GF (eGF) 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 za 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 ≥ 26 $\mu\text{mol/l}$ za 48 h
2	< 0,5 ml/kg/h za ≥ 12 h	Kategorie Injury: S_{kr} zvýšen ≥ 2 x	Zvýšení S_{kr} > 2–3 x proti výchozí hodnotě
3	< 0,3 ml/kg/h za ≥ 24 h či anurie za ≥ 12 h	Kategorie Failure: S_{kr} zvýšen ≥ 3 x či vzestup S_{kr} na ≥ 354 $\mu\text{mol/l}$ (s akutním vzestupem o > 44 $\mu\text{mol/l}$) či zahájení RRT	Zvýšení S_{kr} > 3 x proti výchozí hodnotě či absolutní vzestup S_{kr} na ≥ 354 $\mu\text{mol/l}$ (s akutním vzestupem o > 44 $\mu\text{mol/l}$) či zahájení RRT
kategorie Klinický následek/výstup		Loss (přechodná ztráta funkce ledvin) Závažné ASL s nutností RRT > 4 týdny a < 3 měsíce	
		ESRD (konečné selhání ledvin) Závažné ASL trvajících > 3 měsíce	

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

2.2. EPIDEMIOLOGIE AKUTNÍHO POŠKOZENÍ LEDVIN

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 polékové poškození ledvin. Stoupá počet multifaktoriálních příčin AKI, zvl. u kriticky nemocných. U komunitní AKI se incidence odhaduje na 8,3 % (převažujícím typem jsou akutní tubulární nekróza – 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.

2.3. ETIOLOGIE A PATOFYZIOLOGIE AKUTNÍHO SELHÁNÍ LEDVIN

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 Poruchy intrarenální hemodynamiky: NSAID, ACEI, sartany, hepatorenální syndrom Renovaskulární obstrukce: stenóza renální tepny, disekující aneurysma, trombóza renální tepny
Renální (10-50 %)	Nemoci glomerulů: vaskulitidy Akutní tubulointersticiální nefritidy: alergická, pyelonefritida ATN: ischemie, nefrotoxické léky, radiokontrastní látky, rhabdomyolýza Intratubulární obstrukce: lehké řetězce Ig (mnohočetný myelom), krystaly (uráty, oxaláty, léky) Cévní příčiny: vaskulitidy, trombotické mikroangiopatie, renální tromboembolismus
Postrenální (10 %)	Konkrementy Nekróza papily Striktura ureteru, uretry Hypertrofie či tumor prostaty Retroperitoneální fibróza Gynekologické malignity

AKI: acute kidney injury
 ASL: akutní selhání ledvin
 ATN: acute tubular necrosis

Konstantní průtok krve a GF jsou u zdravých osob zajištěny v širokém rozmezí arteriálního krevního tlaku 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 GF, 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. Na vzniku prerenální AKI se kromě hypovolémie, hypotenze či nízkého srdečního výdeje uplatňují rovněž léky narušující renální autoregulaci (zvl. nesteroidní antiflogistika – NSAID, inhibitory ACE či sartany).

Renální příčiny zahrnují pestré spektrum onemocnění postihující různé anatomické části ledviny (glomeruly, intersticiu, tubuly, cévy).

Na postrenálních příčinách se uplatňují především onemocnění prostaty u starších mužů a různé nitrobršňní a pánevní malignity.

2.4. PRŮBĚH AKUTNÍHO POŠKOZENÍ LEDVIN

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 GF, poklesu diurézy a vzestupu sérových hladin kreatinu a urey (S_{kr} a S_{urea}). Oligurická fáze, která je charakterizována přetrvávající oligurií (< 500 ml/24 h 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. Koncentrační schopnost ledvin je v této fázi výrazně poškozena. Postupně dochází k úpravě GF 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 AKUTNÍHO POŠKOZENÍ LEDVIN

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 urémické příznaky (viz CKD, tab. 3. 5.), které mohou mít podobu akutního uremického syndromu.

2.6. VYŠETŘENÍ U NEMOCNÉHO S AKUTNÍM POŠKOZENÍM LEDVIN

Důležité je odlišení AKI od chronického poškození ledvin (CKD). Je třeba získat údaje o předchozím stavu a posoudit změny při ultrazvukovém vyšetření 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, tubulointerstitiální, 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 Na^+ v moči < 20 mmol/l (která je zároveň menší než koncentrace draselného iontu v moči),
- poměr U-Kr/S-Kr > 30 (počítáno v $\mu\text{mol/l}$)
- poměr U-urea/S-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 chronického onemocnění ledvin - CKD (anémie, hypokalcemie, hyperfosfatemie, vysoký parathormon, metabolická acidóza a malé ledviny svědčí pro chronicitu).

Pro renální postižení svědčí:

- koncentrace Na⁺ v moči > 20 mmol/l
- mikroskopická hematurie (s možnou přítomností erytrocytárních válců) a/nebo proteinurie (většinou do 3 g/24 h)
- při intersticiální nefritidě můžeme typicky nalézt granulární válce a leukocyty v moči (většinou lymfocyty a plazmatické buňky; u alergických intersticiálních nefritid jde o eosinofilurii)
- zvýšení svalových enzymů při rhabdomyolýze, M-komponenta při paraproteinemickém poškození ledvin
- KO (eosinofilie u hypersenzitivních nefritid), leukocytóza při infekcích
- autoprotilátky (v závislosti na typu onemocnění; CAVE zejména na rychle progredující glomerulonefritidy s pozitivitou ANCA a antiGBM protilátek)
- definitivní odpověď na typ renálního poškození poskytne až renální biopsie

Diagnostika postrenálního ASL/AKI se opírá o zobrazovací metody:

- sonografii (vhodná i k odlišení od CKD – sraštlé ledviny)
- při nejasnostech CT (spirální CT bez kontrastní látky vhodné pro průkaz konkrementů); MRI bez gadolinia je přínosné v diagnostice makrovaskulárních změn
- cystoskopie s ascendentní pyelografií při známkách obstrukce močových cest

CAVE: neprovádíme vylučovací urografii (malá výtěžnost a možnost dalšího poškození ledvin kontrastní látkou)

2.7. LÉČBA

Důležité je zjistit příčinu AKI, 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 dalším rozvoji AKI 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 $S_{urea} > 20-30 \text{ mmol/l}$, pokud není zřejmé, že dochází k úpravě ASL - klinicky manifestní projevy urémie (zvl. perikarditida) - hyperhydratace (oligurie/anurie) - hyperkalémie (> 6,5 mmol/l) - acidóza nezvládnutelné konzervativně, - přítomnost toxinů odstranitelných dialýzou	Dialýza
Hyperkalémie	Omezení K v dietě a hyperkalémizujících léků, iontoměníče, hypertonická glukóza v infúzi, diuretika, alkalizace krve, RRT
Prerenální příčiny	Odstranění vyvolávající příčiny, symptomatická léčba
Renální příčiny	
Glomerulární choroby	Imunosupresivní léčba, plazmaferéza
Akutní tubulointersticiální nefrida alergického původu	Odstranění alergenu, kortikoterapie
Akutní TIN s pyelonefritidou:	Antibiotická léčba
Rhabdomyolýza	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: acute tubular necrosis

TIN: tubulointersticiální nefritida

RRT: renal replacement therapy

HCO: dialýza s high cut-off dialyzátorem

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,
- zvýšená pozornost projevům infekce a zajištění účinné léčby infekce,
- včasné odhalení, prevence a léčba koagulačních poruch a krvácení.

Mimořádně důležité je vhodné načasování léčby metodami náhrady funkce ledvin (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 AKUTNÍHO SELHÁNÍ LEDVIN

Prognóza je úzce vázána na základní příčinu, včasnost diagnózy a rychlost léčby. Mezi hlavní rizikové faktory patří především: vyšší věk, hypertenze, kardiální a vaskulární onemocnění, preexistující renální onemocnění, diabetes mellitus, myelom, chronická infekce, myeloproliferativní onemocnění. U pacientů s AKI vyžadujících RRT má mortalita klesající tendenci, zůstává však nadále vysoká (20–30 %) (Wald R, 2015, Waikar SS, 2006). 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 selhání ledvin. U pacientů s příznivým průběhem AKI a jeho vyléčením je i v dalším období zvýšené riziko opakovaného vývoje AKI či riziko vývoje CKD, takže je třeba těmto pacientům věnovat zvýšenou pozornost.

2.9. PREVENCE AKUTNÍHO SELHÁNÍ LEDVIN

K základním preventivním opatření patří: identifikace rizikového pacienta, udržení adekvátního krevního tlaku a hydratace, vyloučení potenciálně nefrotoxických látek (zvl. NSAID, ACEI, sartanů, nefrotoxických antibiotik), omezení vyšetření s podáním kontrastní látky, hydratace v rámci prevence kontrastní nefropatie.

3. CHRONICKÉ ONEMOCNĚNÍ LEDVIN

3.1. ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKA

Současnou klasifikaci chronického onemocnění ledvin (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 (≥ 30 mg/24h; poměr albumin/kreatinin ≥ 30 mg/g) Abnormality močového sedimentu Poruchy elektrolytů či jiné tubulární abnormity Histologické abnormity Strukturální abnormity prokázané zobrazovacími metodami Transplantace ledviny
Snížená GF	< 60 ml/min/1,73 m ² (GF kategorie G3a – G5)

GF: 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 glomerulární filtrace (GF). 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 GF (kategorie G1 – G5), která je dnes většinou založena na odhadované (estimované) GF (eGF) (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 eGF 1,0-1,5 ml/s a albuminurií 0–3 mg/mmol kreatininu v ranní moči) anebo Diabetické onemocnění ledvin G4A3 (pokročilá renální dysfunkce s eGF 0,25–0,50 ml/s u diabetika s těžkou proteinurií a albuminurií >30 mg/mmol kreatininu ve vzorku ranní moče).

Tab. 3. 2. Kategorie GF při chronickém onemocnění ledvin

Kategorie	Charakteristika	GF (ml/min/1,73m ²)	GF (ml/s/1,73m ²)
G1	Normální či zvýšená (GF)	≥ 90	≥ 1,5
G2	Mírně snížená (CHRI mírného stupně)	60–89	1,0–1,5
G3a	Mírně až středně snížená (CHRI mírného až středního stupně)	45–59	0,75–1,0
G3b	Středně až výrazně snížená (CHRI středního až těžkého stupně)	30–44	0,5–0,75
G4	Výrazně snížená (CHRI těžkého stupně)	15–29	0,25–0,5
G5	Konečné stadium onemocnění ledvin (chronické renální selhání) období, kdy je nutno poskytnout náhradní metodu funkce ledvin (RRT)	< 15	≤ 0,25

CHRI: chronická renální insuficience (toto označení je sice často užíváno, avšak v současné době není součástí oficiální terminologie při klasifikaci chronického onemocnění ledvin)

GF: glomerulární filtrace

RRT: náhradní metoda funkce ledvin (z angl. renal replacement therapy)

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

Kategorie	PCR Protein-kreatininový Kvocient	Proteinurie	ACR Albumin-kreatininový kvocient		Albuminurie
	(mg/mmol)	(mg/24h)	(mg/mmol)	(mg/g)	(mg/24h)
A1 Normální – lehce zvýšená	< 15	< 150	< 3	< 30	< 30
A2 Středně zvýšená	10–50	150–500	30–30	30–300	30–300
A3 Výrazně zvýšená	> 50	> 500	> 30	> 300	> 300

Patofyziologické změny v ledvinách v průběhu CKD

V iničiálních fázích CKD (G1-G2) jsou patofyziologické změny v ledvinách velmi malé a obvykle se klinicky neprojevují. Ve stadiu poškození funkce ledvin (eGF < 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 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 náhrady funkce ledvin (z angl. RRT – renal replacement therapy), jako jsou dialýza a transplantace.

3.2. EPIDEMIOLOGIE A PŘÍČINY CHRONICKÉHO ONEMOCNĚNÍ LEDVIN

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 nejzávažnějším stupněm poškození ledvin, G5 (0,1%).

Incidence

Incidence pacientů s CKD G5 léčených v rámci RRT zůstává celosvětově (a podobně také v ČR) vysoká. Např. v r. 2015 byla incidence pacientů v RRT v USA 378/milion obyvatel/ročně a v ČR 227/milion obyvatel/ročně (www.USRDS 2016). 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 z r. 2012 ukazují, že prevalence pacientů v RRT ≥ 75 let se v jednotlivých zemích pohybovala od 11 do 32 %. V ČR dle údajů z r. 2016 tvořil podíl nemocných s věkem > 60 let v pravidelné dialyzační léčbě (PDL) více než 70 %, přičemž průměrný věk byl kolem 69 let a přibližně 5 % pacientů bylo starších 80 let (Statistická ročenka ČNS, www.nefrol.cz).

Zastoupení jednotlivých metod náhrady funkce ledvin

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 podstoupivších transplantaci ledviny. Ukazuje se, že transplantaci ledviny může podstoupit zhruba 20 % všech nemocných léčených dialyzačními metodami. U nových nemocných s CKD G5 je většinou nabízena hemodialýza (HD), preemptivní transplantace (před zahájením dialýzy) bývá méně obvyklá stejně tak jako peritoneální dialýza (PD). Do čekací listiny k transplantaci od kadaversního dárce mohou být nemocní rovněž zapsáni ještě před zahájením dialyzační léčby, kdy klesne jejich eGF $< 0,17$ ml/s ale bohužel se tomu děje většinou později. To samé platí pro transplantace od žijícího dárce, které mají lepší dlouhodobé výsledky než transplantace od zemřelých dárců.

V ČR bylo v k 31. 12. 2016 v RRT léčeno 11431 pacientů, tj. 1089 pacientů na 1 milion obyvatel, přičemž přibližně 6/10 bylo léčeno dialyzačními metodami a 4/10 pacientů měli funkční ledvinový štěp. HD léčba byla prováděna u 93,7 % pacientů a PD léčba u 6,3 %.

Příčiny CKD

Příčinou CKD jsou asi v 75 % diabetes mellitus, arteriální hypertenze (AH) a glomerulární choroby. Dalšími příčinami jsou dědičná onemocnění ledvin, tubulointersticiální nefritidy, 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. PŘIROZENÝ PRŮBĚH CHRONICKÉHO ONEMOCNĚNÍ LEDVIN

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 progresy se různí v závislosti na základním onemocnění ledvin a liší se také mezi jednotlivými nemocnými. Plynulá progresy 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, nesteroidních antiflogistik apod.). Pokles renálních funkcí může být významně ovlivněn přítomností některých klinických příznaků (např. neuspokojivě korigovanou hypertenzí či výraznou proteinurií).

3.4. PATOGENEZE A MECHANIZMY PROGRESY CHRONICKÉHO ONEMOCNĚNÍ LEDVIN

Iniciální a adaptační fáze progresy CKD

V patogenезi progresy CKD se rozeznává několik fází tohoto procesu. V úvodní fázi dochází k poškození ledvin působením ledvinového 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 hmoty nefronů), spojeného s poklesem GF, 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 progresy 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, produkce růstových faktorů (TGF- β) 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 GF v reziduálních nefronech je spojeno se zvýšenými nároky na tubulární transportní děje a s větší metabolickou zátěží tubulárních buněk. Následnými morfoloickými změnami jsou především rozvoj glomerulosklerózy a také fibrotizující změny v tubulointersticiu.

Rizikové faktory progresu CKD

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

Prognóza CKD

Typ základního onemocnění ledvin hraje významnou roli v prognóze progresu CKD. Kromě toho však riziko progresu CKD závisí především na úrovni GF 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 progresu CKD, ale také riziko celkové i kardiovaskulární mortality.

Tab. 3. 4. Prognóza chronického onemocnění ledvin v závislosti na GF 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- popis a rozmezí			
				A1	A2	A3	
				Normální – lehce zvýšená	Středně zvýšená	Výrazně zvýšená	
				< 30 mg/24h	30–300 mg/24h	> 300 mg/24h	
Kategorie GF (ml/min/1,73 m ²) - popis a rozmezí	G1	Normální či zvýšená	≥ 90	55,6	1,9	0,4	57,9
	G2	Mírný pokles	60–89	32,9	2,2	0,3	35,4
	G3a	Mírný-střední pokles	45–59	3,6	0,8	0,2	4,6
	G3b	Střední-závažný pokles	30–44	1,0	0,4	0,2	1,6
	G4	Závažný pokles	15–29	0,2	0,1	0,1	0,4
	G5	Chronické selhání ledvin	< 15	0	0	0,1	0,1
				93,2	5,4	1,3	100,0

3.5. METODY VYŠETŘOVÁNÍ LEDVINNÝCH FUNKCÍ A ALBUMINURIE

Glomerulární filtrace

GF 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 GF (eGF) vypočtené na podkladě sérové koncentrace kreatininu (případně cystatinu), bez nutnosti současného sběru moči. I když samotná hodnota sérového kreatininu může být významně ovlivněna množstvím svaloviny, věkem, pohlavím a některými dalšími vlivy, je pro stanovení eGF dostačující. Dříve nejčastěji používaná MDRD rovnice se v současnosti nahrazuje CKD-EPI rovnicí, která je proti MDRD rovnici přesnější, zvláště při normálních hodnotách GF (>1,0 ml/s). Proměnnými rovnicemi CKD-EPI jsou hodnota sérového kreatininu, 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 albumin/kreatininu (ACR) či protein/kreatininu (PCR) z jednorázového vzorku 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.

3.6. OVLIVNĚNÍ PROGRESE CHRONICKÉHO ONEMOCNĚNÍ LEDVIN

Konzervativní léčba CKD

Cílem této terapie je snížit proteinurii (optimálně < 0,5 g/ 24 h) a zpomalit pokles GF.

Jedním ze zásadních léčebných opatření je léčba hypertenze. Bylo prokázáno, že normalizace systémového TK na hodnoty $\leq 130/80$ mmHg je spojena se zpomalením progresu CKD. Lékem volby jsou ACEI nebo sartany, jejichž vazodilatačním působením lze snížit systémový TK, snížit hypertrofii levé komory srdeční a snížit intraglomerulární tlak vazodilatací vasa 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 GF (snížením intraglomerulárního tlaku) a vzácněji selhání ledvin (u nemocných s bilaterální stenózou renálních tepen). Pro svůj renoprotektivní účinek by ACEI / sartany měly být podávány u nemocných s CKD i bez významnější hypertenze a bez ohledu na stupeň proteinurie. Ve srovnání s ACEI hraje ve prospěch skupiny sartanů velmi dobrá tolerance léčby. Při významnějším poklesu GF se považuje použití ACEI/sartanů za zvýšeně rizikové (vznik hyperkalémie, pokles GF atd.). Z obdobných důvodů je v současnosti ústup od současné kombinace ACEI a sartanů.

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/sartany redukovat nebo rovnou vysadit. Zvýšit renoprotektivní účinek ACEI/sartanů 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 NSAID 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/den, přičemž přísnější omezení příjmu bílkovin je nutné doplnit o přídatky obsahující ketoanalogy 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 objevují častěji při poklesu GF < 1 ml/s a vyznačuje 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 je při pokročilejších stadiích CKD zvýšené a vyžaduje úpravu dávkování. Na základě studie SHARP se jako bezpečná jeví kombinace simvastatinu s ezetimibem u nemocných s pokročilými stadii CKD. 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.

Glifloziny a progresu CKD u diabetiků

Některá antidiabetika mohou mít přímý příznivý vliv na progresi renálního onemocnění, který není zprostředkován změnou hladiny glykémie. V intervenčních studiích bylo prokázáno, že progresi chronického onemocnění ledviny u diabetiků 2. typu zpomaluje léčba glifloziny. Empagliflozin redukoval ve studii EMPAREG-RENAL riziko progresu renálního onemocnění (o 39 %) a nutnost náhrady funkce ledvin (o 55 %). Podobný renoprotektivní efekt byl popsán u canagliflozinu, který ve studii CANVAS-R snížil riziko progresu albuminurie (o 27 %) a renálního kompozitního endpointu definovaného poklesem eGFR, nutností náhrady funkce ledvin a úmrtím z renálních příčin (o 40 %).

3.7. KLINICKÝ OBRAZ A LÉČBA CHRONICKÉHO ONEMOCNĚNÍ LEDVIN

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 značně širém klinických projevu – od průběhu asymptomatického až ke klinickým projevům urémie (tab. 3. 5.).

Léčba příznaků CKD

Léčba příznaků CKD je shrnuta v tab. 3. 6.

Tab. 3. 5. 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 krevtvorba	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 (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

KVO: kardiovaskulární onemocnění

HPT: hyperparathyreóza

PTH: parathormon

Tab. 3. 6. Léčba klinických (uremických) příznaků CKD

Příznak CKD	Léčba	Sledovaný parametr
Hypertenze	Preferenčně ACEI/sartany	Cílová hodnota TK ≤ 130/80 mmHg
Anémie	ESA, suplementace Fe	KO, saturace transferinu, ferritin Cílová hodnota Hb 100–120 g/l
HPT	Omezení fosfátů v dietě Vazače fosfátů (sevelamer, lantan karbonát, citrát železitý) Suplementace vitamínu D (cholecalciferol, aktivní metabolity vitamínu D, analoga vitamínu D) Inhibice PTH cinacalcetem Odstranění příštítných tělísek chirurgicky	Fosfatémie Cílová hodnota: <1,78 mmol/l 25-hydroxyvitamin D; 1,25-dihydroxyvitamin D PTH USG příštítných tělísek
MAC	Natrium bikarbonát	ASTRUP Cílová hodnota: Normalizace či úprava MAC
Hyperkalémie	Omezení příjmu kalia v dietě Úprava MAC Odstranění medikace s hyperkalemizujícím účinkem Krátkodobá opatření: iontoměniče (kalciumpolystyrenulfonát), hypertonická glukóza, diuretika	Kalémie Kaliuréza MAC (ASTRUP)
Porucha vodního hospodaření	Omezení příjmu tekutin (a soli) Diuretika	Klinické, laboratorní a přístrojové metody k posouzení hydratace

PTH: parathormon

MAC: metabolická acidóza

ESA: léky stimulující erythropoézu

ACR: albumin: kreatinin kvocient

3.8. DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA CHRONICKÉHO ONEMOCNĚNÍ LEDVIN

CKD se může vyvinout u mnohých nemocí cévního, glomerulárního, tubulointersticiálního či jiného původu. V klinické praxi je nejdůležitější odlišit CKD od akutního poškození ledvin. 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 parathormonu, významná anémie), zobrazovací (zmenšení ledvin, redukce kůry parenchymu, přítomnost cyst) a histologické (přítomnost glomerulosklerózy, fibrózy tubulointersticia).

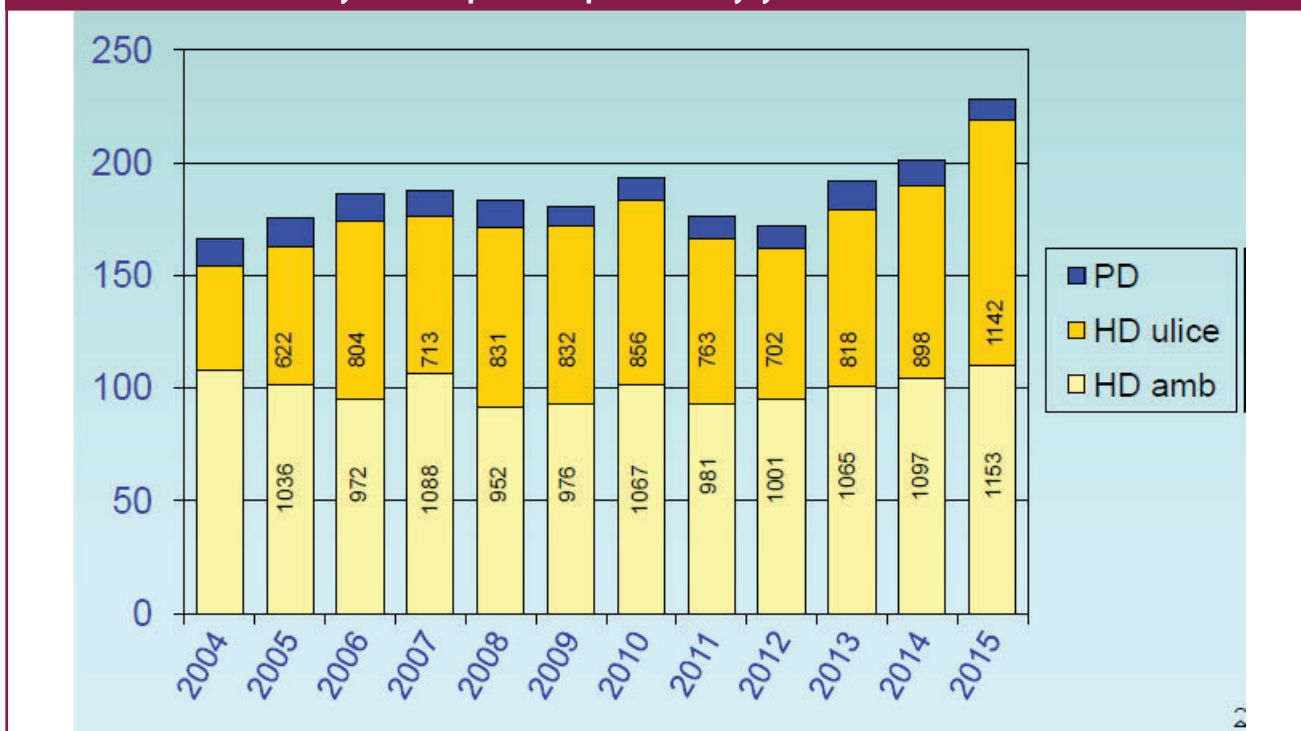
3.9. ORGANIZAČNÍ OPATŘENÍ V RÁMCI PÉČE O PACIENTY S CKD

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. Nezanedbatelná vysoká část pacientů s CKD vstupuje do programu RRT bez předchozího odborného sledování, resp. bez nefrologické dispenzární péče (graf 1).

Graf 1. Podíl pacientů vstupujících do chronického dialyzačního programu v ČR z odborné ambulantní péče a bez ní (zdroj: Statistická ročenka ČNS; www.nefrol.cz)

Graf 1: Sledování nemocných s CKD před vstupem do dialýzy.



PD: peritoneální dialýza
HD: hemodialýza

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, samozřejmě je tento přístup spojen s nižšími ekonomickými nároky, vyšší indikací preemptivních transplantací a peritoneální dialýzy 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. 3.7).

Tabilka 3. 4. : Prognóza chronického onemocnění ledvin v závislosti na GF a albuminurii a procento populace v daných kategoriích rizika (data z USA)

Převzetí do odborné péče: M – monitorace R – referování (předání do péče nefrologa) Počet doporučených vyšetření GF a albuminurie/ ročně: uvedeno číslem ve čtvrci Barevně odstupňované kategorie rizika CKD				Kategorie perzistující albuminurie- popis a rozmezí		
				A1	A2	A3
				Normální – lehce zvýšená	Středně zvýšená	Výrazně zvýšená
				< 30 mg/24h	30–300 mg/24h	> 300 mg/24h
Kategorie GF (ml/min/1.73 m ²) - popis a rozmezí	G1	Normální či zvýšená	≥ 90	1 v případě CKD	M 1	R* 2
	G2	Mírný pokles	60–89	1 v případě CKD	M 1	R* 2
	G3a	Mírný-střední pokles	45–59	M 1	M 2	R 3
	G3b	Střední- závažný pokles	30–44	M 2	M 3	R 3
	G4	Závažný pokles	15–29	R* 3	R* 3	R 4 +
	G5	Chronické selhání ledvin	< 15	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 a nefrologem

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. 8.). 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 sérového kreatininu a odhad eGF u rizikových nemocných nad 50 let věku.

Tab. 3. 8. Nová úprava Vyhlášky o preventivních prohlídkách a dispenzární péči z 10/2016

Vyhláška o preventivních prohlídkách č.70/2012 Sb. (změny platné od 10/2016)	
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).
Vyhláška o dispenzární péči č. 39/2012 Sb. týkající se poskytovatele v oboru všeobecné praktické lékařství, popřípadě jiného poskytovatele (změny platné od 10/2016)	
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/24 hod. 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. 9.). U starších nemocných v RRT se také doporučuje pravidelné očkování proti chřipce a pneumokoku, jelikož tito nemocní mají sníženou imunitu díky přítomnosti CKD.

Volba metody náhrady funkce ledvin

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 selhání ledvin (tab. 3. 9.).

Tab. 3. 9. 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	G3b – G5	Vakcinace a vytvoření protektivního titru protilátek proti HbsAg
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 zkratu k HD léčbě - implantace katétru k PD léčbě - identifikace žijícího dárce - realizace vyšetření nutných k zařazení do čekací listiny k transplantaci

RRT – renal replacement therapy

PD – peritoneální dialýza

HD – hemodialýza

4. HYPERTENZE A LEDVINY

Ledviny významným způsobem přispívají k dlouhodobé regulaci krevního tlaku jak svou exkretční (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 hypertenze, naopak onemocnění ledvin jsou nejčastější příčinou sekundární hypertenze. Dlouhodobá hypertenze vede k následnému poškození ledvin a je zároveň významným faktorem progresu onemocnění ledvin. Renální onemocnění zvyšuje kardiovaskulární riziko těchto pacientů (tab. 4. 1.).

Tab. 4. 1. Vliv kalkulované glomerulární filtrace na celkovou a kardiovaskulární mortalitu

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

HR – hazard ratio

GF – glomerulární filtrace

Pouze malá část (asi 4 %) populace hypertoniků má sekundární příčinu hypertenze v primárně renálním onemocnění, a asi jen u 1% je toto postižení korigovatelné, s nadějí na vyléčení sekundární hypertenze. Naopak při chorobách ledvin je hypertenze běžným jevem. Maligní hypertenze u neléčených, nebo špatně léčených pacientů s esenciální hypertenzí může být příčinou selhání ledvin (maligní nefroskleróza). Riziko vývoje chronického selhání ledvin zvyšují i lehčí formy esenciální hypertenze vedoucí k méně závažnému poškození ledvin (benigní nefroskleróza). Oba tyto typy postižení ledvin při hypertenzi řadíme mezi hypertenzní nefropatie.

4.1. BENIGNÍ NEFROSKLERÓZA

4.1.1. KLINICKÝ OBRAZ A DIAGNOSTIKA

Benigní nefroskleróza jako komplikace hypertenze 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 g/den). S progresí onemocnění může proteinurie narůstat až do nefrotických hodnot. Albuminurie je u hypertoniků spojena se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, i když její vztah k progresi CKD bývá méně zřetelný než u DN. Makroskopicky jsou ledviny zpočátku normálně velké, později obvykle zmenšené. Histologicky lze prokázat ztlustění stěny (zejména medie) drobných svalových arterií, u déletrvajících hypertenze 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 nálezu:

- izolované proteinurie u pacienta s esenciální hypertenzí (a event. dalšími známkami poškození cílových orgánů hypertenzí, např. hypertrofií levé komory, hypertenzní angiopatií na očním pozadí)
- v počátku onemocnění může být zvýšená GF (v důsledku zvýšení intaglomerulárního tlaku); následně se GF snižuje, většinou na úroveň CKD G2-3
- snížení koncentrační schopnosti ledvin
- frakční exkrece Na⁺ bývá zvýšená a současně lze často prokázat zvýšené odpady Na⁺ do moči (při velkém příjmu NaCl v potravě)
- USG ledvin – zmenšené s nerovným povrchem, někdy kalcifikace na přechodu kůry a dřeně a zvýšení rezistenčního indexu (>0,7) 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 (jako u jiných chronických nefropatií) inhibitory ACE či ARB. Vzhledem ke zvýšenému KV riziku je třeba zvážit ovlivnění dalších rizikových faktorů, zejména dyslipidémie.

4.2. MALIGNÍ NEFROSKLERÓZA

Maligní nefroskleróza postihuje maximálně 1 % hypertoniků. Častěji se objevuje u pacientů s nedostatečnou kontrolou hypertenze 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, poruchy vize v důsledku hypertenzní neuroretinopatie, případně dušnost při akutním levostranném srdečním selhávání.

Laboratorně se diagnóza opírá o:

- proteinurii, často nefrotickou
- erytrocyturií s přítomností hyalinních a erytrocytárních válců v moči
- GF rychle klesá a během několika měsíců se může vyvinout ESRD
- hypokalemie (v důsledku zvýšené plazmatické reninové aktivity a plazmatického aldosteronu)
- známky trombotické mikroangiopatie při poškození endotelu (trombocytopenie, mírná anémie, vysoký bilirubin a LD, 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 někdy 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 zlepší u více než poloviny nemocných, u kterých se dosáhlo dobré kontroly TK.

4.3. RENÁLNÍ HYPERTENZE

4.3.1. DEFINICE:

jako renální hypertenzi můžeme označit takovou hypertenzi, kdy primární patologie je v parenchymu či cévním zásobení ledvin. Příčiny renální hypertenze dělíme na: renoparenchymatózní (postižení parenchymu jedné nebo obou ledvin), renovaskulární (při postižení ledvinných tepen), hypertenze při renin produkujících nádorech ledvin (vzácné reninomy, Wilmsův nádor u dětí, adenokarcinom ledviny), hypertenzi transplantované ledviny a hypertenzi indukovanou léčbou renálních onemocnění (kortikoidy, cyklosporin A, léky stimulující erythropoézu - ESA).

4.3.2. RENOPARENCHYMATÓZNÍ HYPERTENZE

Renoparenchymatózní hypertenze může komplikovat i jen jednostranné renální afekce a současně může být asociovaná jak s normální, tak sníženou GF. Z nemocí, které postihují ledviny a jsou často příčinou sekundární hypertenze, to jsou zejména: primární glomerulonefritidy, sekundární glomerulopatie (DN, systémové vaskulitidy, kryoglobulinémie), chronické tubulointerstiální nefritidy (chronická pyelonefritis; toxické, metabolické či postiradiační postižení ledvin či analgetické nefropatie). Velmi často tento typ hypertenze doprovází některá vrozená/dědičná onemocnění ledvin, zejména polycystickou chorobu ledvin AD typu či Alportův syndrom.

4.3.2.1. EPIDEMIOLOGIE

U akutních renálních onemocnění se hypertenze vyskytuje často. U postinfekčních glomerulonefritid (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 glomerulonefritid je prevalence hypertenze 20-90 %; stoupá se závažností morfologických změn zjištěných při bioptickém vyšetření a zejména se stupněm fibrotizace v tubulointersticiu ledvin. U nemocných s AD polycystickou degenerací ledvin se hypertenze vyskytuje u 50-75 % pacientů již v době neporušené GF (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 HYPERTENZE

Diagnostika se opírá o hypertenzi a současnou přítomnost renálního onemocnění, kdy jsou zároveň vyloučené jiné sekundární příčiny hypertenze. 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 hypertenze jsou:

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

V diagnostice bychom se měli opírat o:

- základní laboratoř (ionty, S_{urea} , S_{Kr} , albumin, CB, cholesterol, CRP)
- vyšetření močového sedimentu
- proteinurie (či poměr PCR nebo ACR
 - dle výsledků a klinických projevů dále imunologický screening na systémový lupus erythematoses (komplement, ANAb, anti ds-DNA, ENA) a vaskulitdy (ANCA, antiGBM), ASLO
- USG ledvin
 - podle výsledku se rozhoduje o dalších zobrazovacích metodách (CT, magnetická resonance, scintigrafie s DMSA)
- oční pozadí, EKG (ECHO)

4.3.2.3. LÉČBA RENOPARENCHYMATÓZNÍ HYPERTENZE

Základním cílem je pokles systémového krevního tlaku 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 progresi CKD o 30-50 % a riziko KV mortality o 40-70 %. Požadavek na dosažení cílových hodnot TK je zvlášť důležitý u DN.

4.3.3. RENOVASKULÁRNÍ HYPERTENZE

4.3.3.1. DEFINICE:

Jako renovaskulární hypertenzi označujeme stav, kdy jedna (či obě) ledvinné tepny jsou zúžené a v důsledku ischemie renálního parenchymu dochází ke zvýšenému uvolňování reninu (a následně aldosteronu) a k hypertenzi. Hypoperfúze ledviny je iniciálně dána zpomalením toku krve za stenózou, následně pak dochází k vazokonstrikci v periférii ledviny. Za významnou se většinou považuje stenóza větší než 60%, k intervenci jsou pak nejčastěji indikovány stenózy ≥ 75 –80%.

4.3.3.2. ETIOLOGIE A VÝSKYT

Renovaskulární hypertenze 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 aterosklerózou, kdy bývá typicky lokalizována ostiálně (tedy ihned za odstupem renální tepny z aorty). K méně častým příčinám stenózy renální tepny 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 stenózy renální tepny je velmi variabilní v závislosti na typu studie (7–39%). Pravděpodobnost, že hypertenze bude mít renovaskulární původ stoupá s věkem, přítomností těžké, špatně ovlivnitelné hypertenze a s přítomností aterosklerotického postižení tepen v jiných lokalizacích (koronární ateroskleróza, ICHDK).

4.3.3.3. KLINICKÉ PROJEVY A DIAGNOSTIKA

Z klinických příznaků jsou typické pro renovaskulární hypertenzi:

- náhlý vznik nebo zhoršení hypertenze, maligní zvrát hypertenze
- hypertenze rezistentní na antihypertenziva
- rekurentní plicní edémy při normální funkci levé komory srdeční
- náhlý pokles renální funkce nevysvětlitelný jinou příčinou s chudým močovým nálezem (vzestup S_{kr} o $> 50\%$ či pokles eGF $> 20\%$)
- pokles renální funkce po nasazení ACEI nebo sartanu ($> 20\%$)

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 (neinvasivní metoda s dobrým odhadem významnosti stenózy; **CAVE** na zatížení kontrastní látkou zejména u nemocných se sníženou GF)
- Magnetická resonance event. MRI angiografie
- Angiografie renálních tepen (provádí se na specializovaném pracovišti za hospitalizace)

4.3.3.4. TERAPIE

Terapii lze rozdělit na konzervativní a intervenční. Mezi intervenční (invazivní) způsoby ošetření stenózy renální tepny patří provedení perkutánní transluminální angioplastiky, často s implantací stentu jako prevencí recidivy stenózy (zejména u ostiálních stenóz). 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 aterosklerotického původu stenózy), kdy se ukazuje, že invazivní ošetření nemá z dlouhodobého pohledu lepší výslednou renální funkci než konzervativní postup (studie ASTRAL, CORAL). Do této léčby patří důsledná kontrola TK, podávání antiagregační léčby (deriváty kyseliny acetylosalicylové, ticlopidin), statiny. Nutné je podávat i ACEI či sartany, jelikož ty hrají důležitou roli v ochraně nepoškozené ledviny před systémovými důsledky hypertenze (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 sartany; 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 spironolakton anebo přímá vazodilatancia
5. léčbu je nutné přísně individualizovat i s ohledem na věk a zohlednit další komorbidity

4.3.5. INVAZIVNÍ VÝKONY NA LEDVINÁCH

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

Literatura:

Monhart V: Hypertense a ledviny, Triton 2004, str. 9, 11, 14-23, 32-39, 110-125.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1-138.

Bouchard J, Mehta RL. Acute Kidney Injury in Western Countries. *Kidney Dis (Basel).* 2016 Oct;2(3):103-110.

Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J et al.: Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:1482-1493.

Rewa O, Bagshaw SM. Acute kidney injury – epidemiology, outcomes and economics. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10:193-207.

Wald R, McArthur E, Adhikari NK: Changing incidence and outcomes following dialysis-requiring acute kidney injury among critically ill adults: a population-based cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2015;65:870-877.

Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018 Feb 22. pii: S0272-6386(17)31141-1.

Moledina DG, Parikh CR. Phenotyping of Acute Kidney Injury: Beyond Serum Creatinine. *Semin Nephrol.* 2018 Jan;38(1):3-11. doi:10.1016/j.semnephrol.2017.09.002. Review.

Forni LG, Darmon M, Ostermann M, et al.: Renal recovery after acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2017 Jun;43(6):855-866.

Darmon M, Ostermann M, Cerda J et al.: Diagnostic work-up and specific causes of acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2017 Jun;43(6):829-840 Review.

Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Jul 6;11(7).

Smart NA, Dieberg G, Ladhani M, Titus T. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014.

Matsushita K, Ballew SH, Coresh J. Cardiovascular risk prediction in people with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016 Nov;25(6):518-523.

Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al., on behalf of the SHARP investigators. The effect of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2011, 377:2181-2192.

ERA-EDTA Registry annual report 2012, *Clin Kidney J* 2015, s. 248-261.

Doporučení k diagnostice chronického onemocnění ledvin; společný dokument České nefrologické společnosti a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP z roku 2014; www.nefrol.cz.

Doporučené postupy při diabetickém onemocnění ledvin; společný dokument České diabetologické společnosti ČLS JEP, České nefrologické společnosti a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP z roku 2017; www.nefrol.cz.

www.USRDS

www.nefrol.cz

www.KDIGO

www.mzcr.cz

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře

Sokolská 31, 120 00 Praha 2

e-mail: svl@cls.cz

<http://www.svl.cz>

ISBN 978-80-88280-10-1

ISBN 978-80-88280-10-1



9 788088 280101

© 2018, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP