

Akútne poškodenie obličiek

Doc. MUDr. Katarína Gazdíková, PhD., MHA, MPH, mim. prof.

Katedra všeobecného lekárstva Lekárskej fakulty SZU a Fakulta ošetrovateľstva a zdravotníckych odborných štúdií SZU v Bratislave

Akútne poškodenie obličiek je náhle vzniknuté, potenciálne reverzibilné zhoršenie renálnych funkcií s následnou poruchou elektrolytovej a acidobázickej homeostázy, dysreguláciou extracelulárneho objemu a elektrolytov, retenciou dusíkatých látok a iných odpadových produktov v organizme. Funkčné alebo štrukturálne zmeny trvajúce menej ako 3 mesiace. Vyvíja sa v priebehu hodín až dní a väčšinou je pri včasnom rozpoznaní a adekvátnej liečbe reverzibilné. U hospitalizovaných pacientov zhoršuje priebeh základnej diagnózy so znížením pravdepodobnosti vyliečenia sa. Jeho rôzna epidemiológia a etiológia podmieňuje aj jeho mnohotvárnny klinický obraz. Rizikové faktory pre vznik v komunite získaného akútneho poškodenia obličiek sú odlišné v rozvojových a rozvinutých krajinách. Nosokomiálne poškodenie obličiek má rovnaké príčiny prakticky na celom svete a rozdiely sú v ekonomických možnostiach krajín pri prevencii a následnej liečbe pacienta. Manažment prevencie a liečby akútneho poškodenia obličiek závisí od vyvolávajúcej príčiny a faktorov postihnutého pacienta a vyžaduje si multidisciplinárny prístup.

Kľúčové slová: akútne poškodenie obličiek, nefrotoxicita, kontrastom podmienené akútne poškodenie obličiek, príčiny, rizikové faktory, liečba, prevencia

Acute kidney injury

Acute kidney damage is a sudden, potentially reversible deterioration in renal function, followed by electrolyte and acidobase homeostasis, dysregulation of extracellular volume and electrolytes, retention of nitrogenous substances and other waste products in the body. Functional or structural changes must last for less than 3 months. It develops over hours and days, and mostly with early recognition, and adequate treatment is reversible. Inpatients worsen the course of the underlying diagnosis with a reduction in the likelihood of cure. Its diverse epidemiology and etiology are also conditioned by its multiple clinical picture. The risk factors for the emergence of acute renal impairment in the community are different in developing and developed countries, while nosocomial renal damage has the same causes virtually all over the world and the differences are in the economic opportunities of countries for prevention and subsequent treatment of the patient. Management of the prevention and treatment of acute renal impairment depends on the cause and the factors of the affected patient and requires a multidisciplinary approach.

Key words: acute kidney damage, nephrotoxicity, contrast-related acute renal impairment, causes, risk factors, treatment, prevention

Via pract., 2018;15(2):70-78

Úvod

Akútne poškodenie obličiek (AKI) je náhle vzniknuté, potenciálne reverzibilné zhoršenie renálnych funkcií s následnou poruchou elektrolytovej a acidobázickej homeostázy, dysreguláciou extracelulárneho objemu a elektrolytov, retenciou dusíkatých látok a iných odpadových produktov v organizme. Vyvíja sa v priebehu hodín až dní a väčšinou je pri včasnom rozpoznaní a adekvátnej liečbe reverzibilné. Je nezávislým prediktorom zvýšenej morbidity a mortality u kriticky chorých pacientov a u hospitalizovaných pacientov zhoršuje priebeh základnej diagnózy so znížením pravdepodobnosti vyliečenia sa. Ide o funkčné alebo štrukturálne zmeny, ktoré trvajú menej ako 3 mesiace.

V rozvojových krajinách vzniká AKI najčastejšie dôsledkom akútnych infekčných ochorení (malária, hemoragická horúčka), kým v rozvinutých krajinách

býva asociované so septickými chorobami (urosepsa, bronchopneumónia) alebo je vyvolané nefrotoxicitou akútne alebo chronicky podávaných liekov vrátane kontrastom indukovanej nefropatie. Prírodné katastrofy (zemetrasenie, výbuch sopky) so vznikom crush syndrómu a sekundárnym zlyhaním obličiek na podklade rabdomyolýzy predstavujú riziko vzniku AKI na celom svete. Klinicky sa vyskytuje buď izolovane, alebo ako súčasť multiorgánového poškodenia.

Priebeh aj prognóza AKI sa odlišujú v závislosti od závažnosti poškodenia obličiek, klinického stavu, komorbidít, ako aj geografickej polohy. Akútne poškodenie obličiek je asociované s vážnymi krátkodobými a dlhodobými komplikáciami, ako je vyššia mortalita a morbidita, rozvoj chronickej obličkovej choroby, ako aj s vysokými finančnými nákladmi na poskytnutú zdravotnú starostlivosť. Rýchla a adekvátna diagnostika umož-

ňuje identifikáciu typu AKI, s možnosťou špecifických terapeutických intervencií, na zvrátenie poškodenia obličiek (1).

Epidemiológia AKI

Akútne poškodenie obličiek postihuje ročne 500 – 600 obyvateľov/1 milión. Sprevádza až 7 % hospitalizácií, respektíve predstavuje ich komplikácie. Mortalita na AKI sa uvádza až 40 – 90 %. V prípade, že je AKI súčasťou alebo komplikáciou iných ochorení, jeho prítomnosť výrazne zvyšuje riziko úmrtia

Definícia a klasifikácia AKI

Termín AKI nahradil v minulosti používaný výraz akútne zlyhanie obličiek s cieľom zdôrazniť dynamickú povahu ochorenia, ktoré začína ešte skôr, ako je klinicky pomocou laboratórných metód identifikovateľné. Zahŕňa široké spektrum renálnej dysfunkcie, od mierne elevovaného kreatinínu v sére (K_{cr}),

Tabuľka 1. Kritériá RIFLE a štádiá akútneho poškodenia obličiek (2)

RIFLE	Kr _s (μmol/l) GF (ml/s)	Diuréza (ml/h)	Štádiá AKI
R – risk – riziko	Kr _s > o 50 % (1,5x) GF < o 25 % v priebehu 1 – 7 dní	oligúria – D < 0,5 ml/kg/h minimálne 6 h neoliguanúria – D zachovaná	I. štádium
I – injury – poškodenie obličiek	Kr _s > o 100 % (2x) GF < o 50 %	oligúria – D < 0,5 ml/kg/h minimálna 12 h neoliguanúria – D zachovaná	II. štádium
F – failure – zlyhanie obličiek	Kr _s > o 200 % (3x) alebo > 350 μmol/l pri vzostupe o 50 μmol/l GF < o 75 %	oligúria – D < 0,5 ml/kg/h dlhšie ako 24 h alebo anúria minimálne 12 h neoliguanúria – D zachovaná	III. štádium akútne zlyhanie obličiek
L – loss – strata funkcie obličiek	akútne zlyhanie s afunkciou dlhšou ako 4 týždne	oligúria lebo anúria	
E – end-stage kidney disease – terminálne zlyhanie obličiek	afunkcia trvajúca dlhšie ako 3 mesiace	oligúria alebo anúria	

Vysvetlivky: Kr_s – sérový kreatinín, GF – glomerulárna filtrácia, D – diuréza

ktoré predstavuje funkčné poruchy, až po anurické zlyhanie obličiek zapríčinené štrukturálnym poškodením s potrebou mimotelovej eliminačnej metódy. Termín taktiež vyjadruje kontinuum prognózy, keď je aj mierna elevácia Kr_s spojená so zvýšenou mortalitou, ktorá sa proporcionálne zvyšuje s pokročilostou renálnej dysfunkcie.

Akútne poškodenie obličiek je závažný klinický syndróm vyznačujúci sa náhlym poklesom renálnych funkcií s úbytkom exkretčno-metabolickej funkcie obličiek, spojený s retenciou dusíkatých látok a iných odpadových produktov v organizme s následnou poruchou elektrolytovej a acidobázickej homeostázy, dysreguláciou extracelulárneho objemu, prejavujúci sa výrazným poklesom diurézy (oligúria, anúria). Vyvíja sa v priebehu hodín až dní a väčšinou je pri včasnom rozpoznaní a adekvátnej liečbe reverzibilné. Ide o funkčné alebo štrukturálne zmeny obličiek trvajúce menej ako 3 mesiace.

Akútne poškodenie obličiek predstavuje nezávislý prediktor zvýšenej morbidít a mortality u kriticky chorých pacientov a u hospitalizovaných zhoršuje priebeh základnej diagnózy so znížením pravdepodobnosti vyliečenia sa. Definuje sa na základe koncentrácie Kr_s a diurézy: vzostupom Kr_s ≥ 26,5 μmol/l v priebehu 48 hodín alebo vzostupom Kr_s ≥ 1,5-násobku východiskovej hodnoty, alebo poklesom výdaja moču < 0,5 ml/kg/h za 6 hodín. U pacientov so stabilnou chronic-

kou obličkovou chorobou (CKD – chronic kidney disease) sa za prejav AKI považuje vzostup Kr_s na viac ako dvojnásobok východiskovej hodnoty.

Na základe hodnoty Kr_s a diurézy je možné AKI klasifikovať podľa kritérií RIFLE (R – risk, I – injury, F – failure, L – loss, E – end-stage kidney) do troch štádií (tabuľka 1). Uvedené kritériá vypracované ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) vychádzajú zo základov evidence based medicine.

Posledné zjednotené odporúčania AKIN (Acute Kidney Injury Network) zaraďujú AKI do 3 štádií na základe prudkého zníženia funkcie obličiek v priebehu 48 hodín pri dostatočnom zavodení a po vylúčení obštrukcie močových ciest. Prvé štádium charakterizuje vzostup Kr_s o ≥ 25 % alebo ≥ 150 – 200 % východiskovej hodnoty a diuréza < 0,5 ml/kg/h počas > 6 hodín. V druhom štádiu dochádza k vzostupu Kr_s o ≥ 200 – 300 % východiskovej hodnoty a vylúčeniu moču < 0,5 ml/kg/h počas > 12 hodín a tretie štádium charakterizuje vzostup Kr_s o ≥ 300 % východiskovej hodnoty alebo o ≥ 350 μmol/l so vzostupom minimálne > 45 μmol/24 h a vylúčením moču < 0,3 ml/kg/24 h alebo anúria v trvaní 12 hodín.

Z epidemiologického hľadiska môžeme AKI rozdeliť do 3 kategórií:

1. Komunitné AKI – je získané mimo zdravotníckeho zariadenia a je príčinou 1 % hospitalizácií. Najčastejšie je spôsobené prerenálnymi sekundárnymi faktormi, nasle-

Tabuľka 2. Rizikové inzulty a predisponujúce faktory rozvoja akútneho poškodenia obličiek

Inzult	Predispozícia
sepsa	dehydratácia, hypovolémia
kritický stav	vyšší vek
obehové zlyhanie	chronická obličková choroba
popáleniny	chronické choroby srdca, pľúc a pečene
trauma	diabetes mellitus
kardiochirurgia	nádory
nefrotické látky	anémia
kontrastné látky	
veľké operácie	

dujú obštrukcie vývodných močových ciest, intersticiálne nefritidy a rýchle progredujúce glomerulonefritidy (3). Incidencia komunitnej AKI sa uvádza 22 – 620/1 milión obyvateľov (4).

- Nozokomiálne AKI – je získané v nemocnici s incidenciou 5 – 7 % hospitalizovaných pacientov (4). Najčastejšie je spôsobené sepsou alebo nefrotoxicitou liekov, napríklad antibiotikami, nesteroidnými antiflogistikami, chemoterapeutikami, antivirotikami alebo kontrastnými látkami, respektíve ich kombináciou. V chirurgických odboroch je AKI komplikáciou u 1 % pacientov.
- AKI u kriticky chorých – ide o AKI u pacientov na jednotkách intenzívnej starostlivosti s incidenciou 1 – 25 %. Na jednotkách intenzívnej starostlivosti sa AKI vyvíja ako súčasť multiorgánovej dysfunkcie. Päťdesiat percent prípadov je spôsobených sepsou alebo septickým šokom, nasledujú veľké chirurgické výkony, kardiogénny šok, hypovolémia a nefrotoxicita, pričom často dochádza k ich kombinácii. Rozvoj AKI je determinovaný aj predisponujúcimi faktormi (tabuľka 2) (3, 4).

V štúdií Hosteho et al. (5) bola najčastejšou príčinou AKI u kriticky chorých pacientov vyžadujúcich si eliminačnú liečbu sepsa (40,7 %) a hypovolémia (31,4 %), nasledovali nefrotoxicke liečivá (14,4 %), kardiogénny šok 13,2 %, hepatorenálny syndróm 3,2 % a obštrukcia vývodných močových ciest (1,4 %) (5). Mortalita pacientov, dĺžka hospitalizácie, respektíve skorá rehospitalizácia priamo úmerne stúpajú so štádiom AKI (5, 6).

Tabuľka 3. Prerenálne príčiny akútneho poškodenia obličiek

Hypovolémia	<ul style="list-style-type: none"> - hemorágie - straty z tráviaceho systému, diuretiká, polyúria - pankreatitída - popáleniny
Hypotenzia a nízky srdcový výdaj	<ul style="list-style-type: none"> - srdcové zlyhanie, kardiogénny šok - distribučný šok, napríklad sepsa
Poruchy intrarenálnej hemodynamiky	<ul style="list-style-type: none"> - lieky (nesteroidné antireumatiká, inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, antagonisty receptorov angiotenzínu II) - hepatorenálny syndróm
Renovaskulárna obštrukcia	<ul style="list-style-type: none"> - stenóza renálnej artérie - trombóza alebo embólia renálnej artérie - disekujúca aneurýzma - vaskulitída
Kombinované prerenálne príčiny	<ul style="list-style-type: none"> - sepsa - tenzný ascites - kardiorenálny syndróm

Tabuľka 4. Renálne príčiny akútneho poškodenia obličiek

Choroby glomerulov	<ul style="list-style-type: none"> - GNF s antireálnymi protilátkami proti bazálnej membráne (Goodpasterov syndróm) - systémové vaskulitídy (ANCA asociované vaskulitídy) - systémové choroby (SLE, kryoglobulinémie)
Intersticiálna nefritída	<ul style="list-style-type: none"> - liekmi indukovaná (NSAID, ATB, inhibítory protónovej pumpy) - infiltratívne (lymfóm, leukémia) - spojené s infekciou (postinfekčné, pyelonefritída) - systémové choroby (SLE, sarkoidóza, Sjögrenov syndróm)
Tubulárne poškodenie	<ul style="list-style-type: none"> - ischemia (prolongovaná renálna hypoperfúzia) - toxíny - lieky (aminoglykozidy), rádiokontrastné látky, pigmenty (myoglobín), ťažké kovy (cisplatina) - metabolické (hyperkalciémia, ľahké reťazce imunoglobulínov) - kryštály (urátové, oxalátové, aciklovir)
Vaskulárne príčiny	<ul style="list-style-type: none"> - polyarteritis nodosa a iné vaskulitídy - trombotická mikroangiopatia (TTP/HUS, malígna hypertenzia, DIC, preeklampsia) - cholesterolová embólia - trombóza renálnej artérie alebo vény

Vysvetlivky: GNF - glomerulonefritída, SLE - systémový lupus erythematosus, NSAID - nesteroidné antiflogistiká, ATB - antibiotiká, TTP - trombotická trombocytopenická purpura, HUS - hemolyticko-uremický syndróm, DIC - diseminovaná intravaskulárna koagulácia

Tabuľka 5. Postrenálne príčiny akútneho poškodenia obličiek

Vnútorne	<ul style="list-style-type: none"> - intraluminálne (kameň, trombus, nekroza papily) - intramurálne (striktúra ureteru, hypertrofia alebo malignita prostaty, radiačná fibróza) - ligácia po operáciách v panve
Vonkajšie	<ul style="list-style-type: none"> - malignita v panve - retroperitoneálna fibróza

Ďalším z rizikových faktorov vzniku AKI v bežnej populácii je náhla kardiálna zástava s potrebou kardiopulmonálnej resuscitácie (7). Rozvoj AKI u nich úzko súvisí s vekom pacientov, pohlavím, dĺžkou resuscitácie, postresuscitačným šokovým stavom a iniciálnym kardiálnym rytmom.

Etiológia AKI

Príčiny vzniku AKI rozdeľujeme do troch skupín:

- prerenálne,
- renálne,
- postrenálne (tabuľka 3, 4, 5).

Epidemiologické rozdelenie AKI

Príčiny, prevalencia a rizikové faktory AKI sa rôznia v závislosti od ekonomickej vyspelosti krajín. Rozdiely podmieniajú hlavne závažné infekčné choroby, ako aj systém nedostatočne fungujúceho zdravotníctva a nemocníc.

V komunite získané akútne poškodenie obličiek

Incidencia v komunite získaného AKI sa uvádza 4,3 % vo všeobecnej populácii hospitalizovaných pacientov v porovnaní s 2,1 % nozokomiálnych AKI

(8). V komunite získané AKI môžeme rozdeliť na dve podskupiny:

1. v rozvinutých krajinách,
2. v rozvojových krajinách.

Medzi spoločné príčiny v komunite získaných AKI v rozvinutých a rozvojových krajinách patria crush syndróm (prírodné katastrofy - zemetrasenie, výbuch sopky, vojna, hurikán); priemyselné otravy - chemikálie, ťažké kovy; drogy - kokaín, syntetické kanabinoidy a heroín. Okrem toho v rozvinutých krajinách bývajú ich príčinou urosepsa, v komunite získaná pneumónia a poškodenie navodené liekmi (nesteroidné antiflogistiká, antibiotiká, imunosupresíva, virostatiká), kým v rozvojových krajinách sú to hemoragická horúčka (napríklad Hantaan, Ebola, Dengue), hnačkové ochorenia, malária, HIV/AIDS (vírus ľudskej imunodeficiencie/syndróm získanej imunodeficiencie) (9).

Rizikovými faktormi vzniku AKI v rozvinutých krajinách sú aj preexistujúca chronická nefropatia, chronické kardiálne ochorenie, diabetes mellitus, hypertenzia, ateroskleróza, liekové poškodenie, vek, anémia a nádorové ochorenia.

Z infekčných ochorení sú to hlavne urosepsa a v komunite získaná pneumónia. Incidencia urosepsy sa zvyšuje vekom, prítomnosťou urolitiázy, nádoru, permanentných močových katétrov alebo manipuláciou na močových cestách. Akútne poškodenie obličiek pri urosepse je podmienené vzniknutou hydronefrózou a sprevádza viac ako 50 % septických stavov (4). Akútne poškodenie obličiek podmienené urosepsou sa lieči parentálnym podávaním minimálne dvojkombinácie širokospektrálnych antibiotík. Nevyhnutná je dostatočná rehydratácia a odstránenie prípadného vyvolávajúceho činiteľa. Pri ťažších štádiách AKI je nevyhnutná mimotelová eliminačná liečba.

V komunite získaná pneumónia je najčastejšie vyvolaná gramnegatívnymi a grampozitívnymi baktériami, vírusmi (influenza, parainfluenza) alebo hubami (hlavne u imunokompromitovaných pacientov). U viac ako 25 % pacientov býva asociovaná s AKI, čo vedie k nárastu mortality v závislosti od závažnosti renálneho postihnutia (10).

Na rozvoji sepsou indukovanej AKI participuje porucha makrocirkulácie a mikrocirkulácie v renálnom parenchýme, poškodenie endotelu, aktivácia reaktívnych kyslíkových radikálov, vzniknutá akútna tubulárna nekróza alebo apoptóza (9). V liečbe sa podávajú širokospektrálne antibiotiká, prípadne v kombinácii s virostatikami alebo antimykotikami, pričom sa riadi princípmi konzervatívnej a invazívnej terapie podľa stupňa poškodenia obličiek.

Liekmi indukované AKI

Nefrotoxicita liekov je podmienená ich farmakokinetickými vlastnosťami: klírens, spôsob eliminácie, eliminačný polčas, distribučný objem a väzba na bielkoviny krvnej plazmy. Nefrotoxicky pôsobia lieky s renálnym typom eliminácie. Lieky a mechanizmus účinku na vznik AKI sú uvedené v tabuľke 6.

Nefrotoxicita liekov pri rozvoji AKI bola jasne dokladovaná v 15-mesačnej retrospektívnej španielskej observačnej štúdií. V bežnej populácii u ľudí užívajúcich nesteroidné antiflogistiká, ACE inhibítory/sartany alebo diuretiká bola incidencia AKI 3,4/1 000/rok. Najčastejšie bola podmienená kombináciou nesteroidných antiflogistik s diuretikom 8,99 %, ACEi/sartan s diuretikom 6,87 %, respektíve monoterapiou diuretikom 3,31 %. Incidencia sa zvyšovala úmerne s kombináciou potenciálne nefrotoxických liekov (11).

Nozokomiálne akútne poškodenie obličiek

Nozokomiálne postihnutia obličiek sú najčastejšie:

1. podmienené veľkými chirurgickými výkonmi (incidencia okolo 13 %) a kardiochirurgickými výkonmi (incidencia 14 %) s použitím mimotelového obehu (12, 13). V etiopatogenéze AKI pri týchto výkonoch zohrávajú významnú úlohu:
 - pokles renálneho perfúzneho tlaku a ischémia obličiek,
 - anestézia – použité lieky – anestetiká, čas trvania anestézie,
 - typ operačného výkonu – cievný výkon, transplantácia,
 - podaná nefrotoxická medikácia.

Tabuľka 6. Mechanizmus vzniku AKI v komunite používanými liekmi (2)

Lieky	Typ AKI	Mechanizmus vzniku AKI
nesteroidné antiflogistiká (ibuprofén, ketoprofén)	akútna TIN, nefrotický syndróm	imunitný mechanizmus
ACE inhibítory	prerenálne AKI	vazokonstrikcia vas efferens
diuretiká	prerenálne AKI	dehydratácia, hypovolémia

Vysvetlivky: ACE – angiotenzín konvertujúci enzým, TIN – tubulointersticiálna nefritída

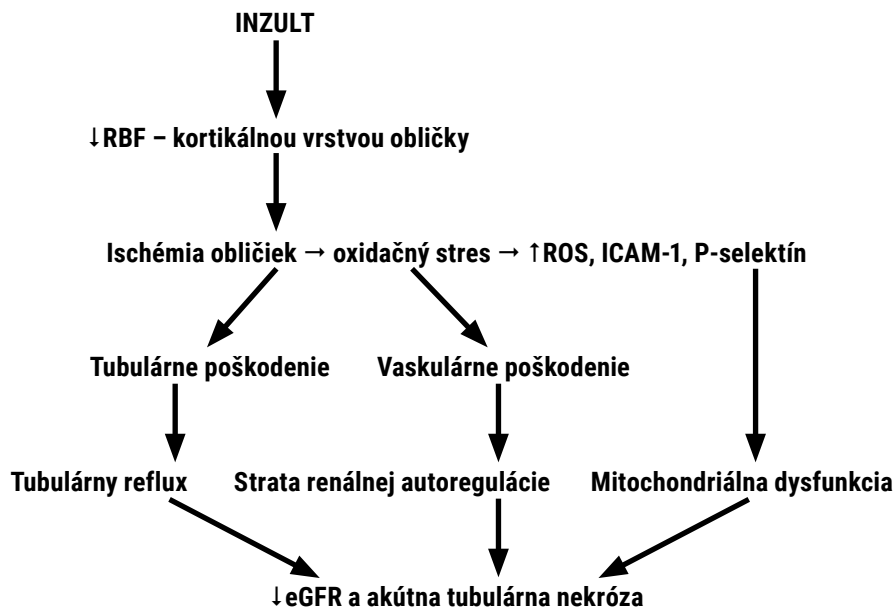
Medzi najčastejšie tzv. chirurgické príčiny AKI patria operácie (33,1 %), sepsa pri chirurgickom výkone (9,4 %), močová obštrukcia (8,6 %), trauma (7,0 %), kardiovaskulárne výkony (6,0 %), malignity (3,9 %), pankreatitída (1,8 %), popáleniny (1,3 %) (14).

2. nefropatie indukované podaním kontrastnej látky (CIN-AKI), ktorej incidencia sa uvádza 13 – 18 %. U minimálne 30 % hospitalizovaných pacientov je ju možné znížiť, respektíve úplne eliminovať (15). V rámci prevencie vzniku AKI sa všeobecne používa parenterálna hydratácia kryštaloidnými roztokmi u pacienta pred a po výkone s aplikáciou jódovej kontrastnej látky. Pre svoje antioxidantné účinky je obľúbeným preventívnym preparátom N-acetylcysteín a z iných liekov boli v tejto indikácii s rôznymi výsledkami skúšané statíny, teofylín alebo prostaglandíny.
3. podmienené podaním nefrotoxických liekov (antibiotiká, chemoterapeutiká, virostatiká). U kriticky chorých pacientov, ako aj u ostatných rizikových pacientov je pre možný rozvoj AKI potrebné vyvarovať sa podaniu nefrotoxických liekov (16). Medzi nefrotoxické lieky najčastejšie zaraďujeme antibiotiká a nesteroidné antiflogistiká. Liečba antibiotikami (ATB) je sprevádzaná dvomi typmi negatívnych účinkov, a to účinkami, ktoré sú nezávislé od dávky a vznikajú pri bežnom dávkovaní lieku. Typickým prejavom sú dyspepsie a alergie. Druhým negatívnym účinkom je toxicita, ktorá závisí od podanej dávky a je klinicky charakteristická, s dočasnými alebo trvalými následkami, pričom sa týmto účinkom dá predísť a dajú sa zmierniť ich klinické prejavy. Riziko je prijateľné pri život ohrozujúcich ochoreniach, pokiaľ nie je dostupné

antibiotikum, ktoré by poskytlo pri porovnateľnom účinku záruku vyššej bezpečnosti liečby (17). Nakoľko sú ATB metabolizované a eliminované hepatálne alebo renálne, je potrebná úprava ich dávkovania v závislosti od funkcie uvedených orgánov.

Závažným prejavom antibiotickej nefrotoxicity je akútna tubulárna nekróza, ktorá môže viesť k AKI s potrebou mimotelovej eliminačnej terapie. Nakoľko ide o od dávky závislú komplikáciu, do štandardných postupov patrí terapeutický monitoring liečiva s individualizovaním terapie. Typické prejavy poškodenia obličiek navodené ATB terapiou sú najčastejšie akútna tubulointersticiálna nefritída (cefalosporíny, chinolóny, aminopenicilíny) alebo akútna tubulárna nekróza, ktorá sprevádza liečbu glykopeptidmi (vankomycínom), aminoglykozidmi (gentamicín) a polymyxínmi (kolistín) (17, 18, 19, 20). Vznik AKI a akútnej tubulointersticiálnej nefritídy po podaní antibiotík charakterizuje: výskyt u mladších ľudí, respektíve v strednom veku, častejšie postihuje mužov, v pomere 3 : 1 k ženám. Interval vzniku ochorenia od podania antibiotika je 2 – 60 dní, často býva sprevádzaný horúčkou, exantémom, eozinofiliou, so vzácnym vznikom nefrotického syndrómu, mimotelové eliminačné metódy sú potrebné v 15 – 20 % prípadov, v histologických vzorkách sú prítomné lymfocyty, často eozinofily a granulóm a väčšinou dochádza k reparácii obličkových funkcií.

Na druhej strane, AKI a akútna tubulointersticiálna nefritída podmienená užívaním nesteroidných antiflogistik postihuje častejšie starších ľudí, viac ženy, v pomere 2 : 1 k mužom. Interval vzniku ochorenia od podania prípravkov je niekoľko mesiacov. Horúčka a exantém sa vy-

Obrázok 1. Patofyziológia ischemicko-reperfúzneho akútneho poškodenia obličiek

Vysvetlivky: RBF – renálny krvný prietok, ROS – reaktívne kyslíkové radikály, ICAM-1 – intracellular adhesion molecule-1

skytujú vzácne, častejšie sa prejavuje nefrotickým syndrómom, 30 – 40 % prípadov si vyžaduje mimotelové eliminačné metódy, v histologických vzorkách sú prítomné lymfocyty, eozinofily a granulómy sú vzácne a často dochádza k funkčnej renálnej reparácii (14).

Rizikovými faktormi predisponujúcimi na AKI vyvolané užívaním nesteroidných antiflogistík patria:

- klinický stav pacienta – kongestívne zlyhanie srdca, nefrotický syndróm, akútna glomerulonefritída, systémový lupus erythemathodes, CKD, cirhóza pečene,
 - faktory pacienta – vyšší vek, hypoalbuminémia,
 - komplikácie – sepsa, krvácanie, hypovolémia,
 - súbežná liečba – diuretiká, ACEi, cyklosporín
 - charakteristiky samotného lieku – dávka, trvanie liečby (14).
4. sepsou indukované AKI – podmienené nozokomiálnou infekciou (pozri nižšie).

Patofyziológia akútneho poškodenia obličiek

Rozpoznanie základných patofyziologických procesov vedúcich k poškodeniu až zlyhaniu obličiek je základným východiskom pre správne preventívne a terapeutické postupy v nefrológii a in-

tenzívnej medicíne. Z hľadiska patofyziológie delíme AKI do 3 skupín (9):

- ischemicko-reperfúzne,
- septické,
- toxické.

1. Ischemicko-reperfúzne akútne poškodenie obličiek

Podľa vyvolávajúceho inzultu môžu v renálnych bunkách prebiehať deje vyúsťujúce do bunkovej smrti alebo reparácie. Ischémia obličiek vedie k oxidačnému stresu, uvoľneniu reaktívnych kyslíkových radikálov s následnou produkciou cytokínov, mitochondriálnou dysfunkciou s poruchou oxidatívnej fosforylácie, tvorbou ATP, peroxidáciou lipidov bunkových membrán a akútnou tubulárnou nekrozou (obrázok 1) (21).

Klinický a laboratórny nález je jednoduchý – od ľahkej prerenálnej hyperazotémie až po ťažkú akútnu tubulárnu nekrozu (ATN). Ischemicko-reperfúzne poškodenie obličiek vychádza z generalizovanej alebo lokálnej poruchy prísunu kyslíka a výživných látok do renálnych buniek, pričom klinické prejavy závisia od závažnosti renálneho poškodenia s poruchou vodného, elektrolytového metabolizmu a exkretnej schopnosti obličiek. Za fyziologických podmienok pri systolickom tlaku nad 80 mmHg je prietok obličkami konštantný a podlieha autoregulácii. Proces autoregulácie

je riadený viacerými faktormi, ako sú: myogénny mechanizmus, metabolické vplyvy, tlak interstícia a tubuloglomerulárna spätná väzba (2, 22).

Pri poklese tlaku v glomerulárnych kapilárach dochádza k zníženiu preglomerulárnej rezistencie a vzostupu postglomerulárnej rezistencie v prívodných obličkových arteriolách. Tubuloglomerulárna spätná väzba alebo feedback je reakciou glomerulu na zvýšenú koncentráciu Na^+ v macula densa vazokonstrikciou prívodnej arterioly. Porucha proximálnej časti nefrónu vedie k neadekvátnej reabsorpcii Na^+ s jeho prestupom do distálnych častí nefrónu a macula densa, čím dochádza k aktivácii renín angiotenzín aldosterónu s následnou preglomerulárnou vazokonstrikciou s cieľom zníženia tlaku na glomerulárnu filtráciu (2). Týmto sa vysvetľuje pokles glomerulárnej filtrácie a diurézy u pacientov s AKI.

Za fyziologických okolností preteká obličkami 25 % srdcového výdaja, z čoho iba 10 % pripadá na dreňovú oblasť, ktorá takmer nepodlieha autoregulácii (23). Pokles krvného prietoku kortikálnou vrstvou obličky vedie k zmene redistribúcie krvi a pomeru prietoku v dreni oproti kôre obličky. Naopak, zvýšenie renálneho krvného prietoku v dreňovej časti umožňuje zníženie dreňového osmotického gradientu a zvýšenie renálneho intersticiálneho hydrostatického tlaku (22). Obidva patofyziologické stavy participujú na zníženej koncentračnej schopnosti obličiek a natriuretickej odpovedi na volumexpanziu a hypertenziu.

2. Septické akútne poškodenie obličiek

Septické AKI je problémom u kriticky chorých pacientov, pričom jeho výskyt koreluje so závažnosťou septického ochorenia od systémovej zápalovej odpovede (SIRS) cez ťažkú sepsu až po septický šok. V etiopatogenéze tohto poškodenia zohráva významnú úlohu septickým stavom navodená hypoperfúzia tkaniva a ATN. AKI je priamym dôsledkom poruchy intrarenálnej a extrarenálnej hemodynamiky (24). Aj keď hyperdynamický septický stav nevedie k závažnému poklesu renálneho krvného prietoku, dochádza pri ňom k poklesu glomerulárnej filtrácie a diurézy, čo je dôsledkom komplexných

zmien, ku ktorým počas tohto stavu dochádza. Sepsa primárne spúšťa SIRS s produkciou kyslíkových radikálov, cytokínov a chemokínov s poruchou renálnej makro- a mikrocirkulácie (24). Napriek závažným patofyziologickým dejom je výsledkom poškodenia tubulárnych buniek renálna tubulárna apoptóza, nie nekróza, ako bývalo udávané donedávna (25, 26).

3. Toxické akútne poškodenie obličiek

Toxické AKI je podmienené najčastejšie podaním nefrotoxických liekov, v jeho patogenéze sa uplatňujú nasledovné mechanizmy:

- ovplyvnenie intraglomerulárnej hemodynamiky (inhibítory kalcineurínu, nesteroidné antiflogistiká, ACE inhibítory, amfotericín B),
- tubulotoxický mechanizmus (cisplatin, cidofovir, fosfamid, rádiokontrastné látky),
- imunologický mechanizmus (alopurinol, furosemid, tiazidy, rifampicín, penicilíny),
- tubuloobštrukčný mechanizmus (acyklovir, indinavir, sulfonamidy, triamteren),
- vaskulárny mechanizmus (klopidogrel, gemcitabín, rapamycín, mitomicín C),
- nefrotický mechanizmus – osmotická nefróza (dextrán, mannitol, imunoglobulíny, hydroxyetyl-škrob) (9).

Klinický obraz a priebeh akútneho poškodenia obličiek

Klinický obraz AKI je podmienený predovšetkým jeho závažnosťou a vyvolávajúcou príčinou. V úvode môžu byť zaznamenané iba zvýšené koncentrácie Kr_s a urey v sére sprevádzané nešpecifickými klinickými prejavmi, ako je znížená diuréza (môže byť aj normálna, respektíve vo výnimočných prípadoch aj zvýšená), nauzea a zvracanie, dehydratácia (niekedy aj hyperhydratácia), zmätenosť, hypertenzia, zväčšený močový mechúr s retenciou moču, bledosť, petéchie, purpura, hematómy, perikardiálny šelest a pod.

Pre AKI je typický priebeh v nasledovných fázach:

- Iniciálna fáza – vzniká od pôsobenia inzultu do poklesu GF, poklesu diurézy a vzostupu koncentrácie Kr_s a urey v sére.

- Oligurická fáza je charakterizovaná oligúriou (diuréza < 500 ml/deň alebo < 20 ml/h). Vyskytuje sa iba u časti pacientov, a to hlavne u pacientov s prerenálnou formou AKI. Jej trvanie závisí od závažnosti renálneho inzultu, pretrvávajú elevované koncentrácie Kr_s a urey v sére. V priaznivých prípadoch prechádza v priebehu dní až týždňov do polyurickej fázy.

- Polyurická fáza je charakterizovaná zvyšovaním diurézy, ktorá je v úvode izostenurická. Postupne dochádza k úprave GF a poklesu koncentrácie Kr_s a urey v sére. V tejto fáze môže dochádzať k významným stratám tekutín a elektrolytov.

- Reparačná fáza, počas ktorej sa postupne upravujú ďalšie obličkové funkcie, hlavne koncentračná a acidifikačná.

Diagnostika akútneho poškodenia obličiek

Typickým klinickým prejavom AKI je pokles, respektíve až absencia diurézy, sprevádzaný laboratórnym nálezom elevácie Kr_s , prípadne urey v sére a poklesom GF (16). Stanovenie koncentrácie Kr_s a urey v sére má viacero limitácií, ktoré znižujú ich senzitivitu a špecificitu pri diagnostike AKI, napríklad koncentrácia Kr_s odráža množstvo svalovej hmoty v organizme, čo môže najmä u starších pacientov výrazne ovplyvniť interpretáciu získaných výsledkov. Najvyššia elevácia Kr_s sa zaznamenáva až 24 – 48 hodín po inzulte, čo môže podhodnotiť závažnosť renálneho poškodenia. Rovnako ho limituje aj skutočnosť, že počas rozpadu sa zvyšuje zo 4 na 24 – 72 hodín v prípade poklesu GF a pokles GF nemusí byť sprevádzaný adekvátnym vzostupom Kr_s u pacientov so sepsou, ochorením pečene a/alebo sarkopéniou (1).

Uvedené limitácie sú dôvodom snahy o identifikovanie vhodnejších a rýchlejších biomarkerov detegovateľných v sére alebo moči pacientov s podozrením na AKI. Jedným z nich je neutrofilný s gelatinázou asociovaný lipokalín (NGAL), proteín s molekulovou hmotnosťou 25 kDa, exprimovaný viacerými ľudskými tkanivami vrátane buniek proximálneho tubulu obličiek (28). Jeho koncentrácia stúpa v priebehu 1 – 2 hodín

v sére aj moči, hlavne po ischemickom inzulte. Realizovali sa štúdie zamerané na využitie NGAL ako včasného a predilekčného markera AKI u pacientov po podaní kontrastnej látky, po kardiochirurgických výkonoch, na detekciu AKI v transplantovanej obličke a u kriticky chorých. Aj napriek tomu, že koncentrácie NGAL môžu byť ovplyvnené vekom, pohlavím, systémovým zápalom, sepsou a chronickým ochorením obličiek, javí sa byť vhodným biomarkerom pre veľmi včasnú diagnostiku a preventívne postupy pri AKI (28, 29, 30). Koncentrácie NGAL umožňujú predpovedať priebeh AKI, ako aj nutnosť iniciovania eliminačnej liečby. Ďalšími potenciálnymi biomarkermi sú cystatín C, interleukín 18, endogénny quabaín a KIM 1 (29). V súčasnosti sa odporúčajú nové močové biomarkery, tkanivový inhibítor metaloproteinázy 2 (TIMP-2) a inzulínu podobný rastový faktor viažuci proteín 7 (IGFBP-7), ktorých koncentrácia stúpa pri zástave bunkového cyklu v G1 fáze (30, 31).

Diagnostický a diferenciálny diagnostický postup pri akútnom poškodení obličiek

Základný diagnostický a diferenciálny diagnostický postup u pacientov s AKI zahŕňa:

- anamnézu – podanie nefrotoxickej medikácie – nesteroidné antiflogistiká, antibiotiká; aplikácie jódovej kontrastnej látky, stavy po operácii močových ciest a obličiek; močové konkrementy v odvodných močových cestách, anúria – svedčia o obštrukcii močových ciest; artralgie, myalgie a raš svedčia o systémovom ochorení;
- fyzikálne vyšetrenie – hmatateľný močový mechúr; bolestivosť v bedrovej oblasti;
- základné laboratórne vyšetrenie (urea v sére, Kr_s , sérový draslík, transaminázy, amyláza, krvný obraz, C-reaktívny proteín);
- vyšetrenie moču – moč chemicky a močový sediment, prítomnosť krvi alebo bielkovín svedčia o tubulointersticiálnej nefritide alebo glomerulonefritide, valce v moči, osmolalita nad 500 mOsm/kg poukazuje na prerenálne a nižšia ako 300 mOsm/kg na renálne príčiny;

- ultrasonografické vyšetrenie obličiek – asymetria, dilatácia kalichovo-panvičkového systému a vývodných močových ciest;
- iné zobrazovacie metódy – intravenózna urografia je u pacientov s podozrením na AKI kontraindikovaná, nakoľko má malú výťažnosť a vzniká riziko ďalšieho poškodzovania obličiek kontrastnou látkou;
- pri nejasnostiach – CT vyšetrenie, MRI bez gadolína sa zameriava na dôkaz makrovaskulárnych zmien;
- cystoskopiu s ascendentnou pyelografiou pri známkach obštrukcie močových ciest;
- zavedenie močového katétra – terapeutický postup;
- zhodnotenie tlaku krvi a stavu hydratácie;
- zavedenie centrálného venózneho katétra (ak je nevyhnutná volumexpansion a meranie centrálného venózneho tlaku);
- dopplerovské vyšetrenie renálnych ciest (vylúčenie stenózy, trombózy a embólie);
- hematologické vyšetrenie – eozinofília v krvnom obraze svedčí o alergickej tubulointerstiálnej nefritíde, trombocytopenia o trombotickej mikroangiopatii, známky koagulopatie typické pre diseminovanú intravaskulárnu koagulopatiu pri sepe;
- imunologické vyšetrenie protilátok v sére (vylúčenie autoimunitného ochorenia) – ANA protilátky a anti-dsDNA protilátky sú patognomické pre systémový lupus erythemathodes; protilátky proti glomerulárnej bazálnej membráne typické pre glomerulopatie; ANCA protilátky pri Wegenerovej granulomatóze a mikroskopickej polyangitíde; elektroforetické vyšetrenie s nálezom monoklonálnej gamapatie, Bence-Jonesova proteínúria – dôkaz myelómu. Znížené koncentrácie zložiek komplementu sú prítomné pri postinfekčnej glomerulonefritíde a kryoglobulinémii;
- elektrokardiografické vyšetrenie – dôkaz prebehnutého akútneho infarktu myokardu, hrotané T vlny pri hyperkaliémii;
- biopsia obličiek – pokiaľ predchádzajúce postupy nevedli k diagnóze – na upresnenie diagnózy (4, 32).

O obštrukcii močových ciest svedčí anamnéza konkrementov alebo obštrukcie v oblasti dolných močových ciest, prítomnosť hmatateľného močového mechúra, kompletná anúria, ultrazvukový obraz dilatácie kalichovo-panvičkového systému.

O postihnutí obličkového parenchýmu glomerulonefritídou alebo intersticiálnou nefritídou svedčia prejavy systémových ochorení, ako sú myalgie, altralgie, raš, užívanie liekov (hlavne antibiotík a nesteroidných antiflogistík) a prítomnosť bielkovín a erytrocytov v moči.

Na riziko uzáveru obličkovej artérie môže poukázať bolestivosť v bedrovej oblasti sprevádzaná hematuriou, asymetria obličiek, užívanie ACE inhibítorov pacientmi so známou stenózou renálnej artérie, predchádzajúce inštrumentárne vyšetrenie ciest a hypotenzia (4).

Odlíšenie AKI od chronickej obličkovej choroby je založené na posúdení predchádzajúceho stavu pacienta (história laboratórnych parametrov hlavne Kr_2), ultrasonografických (atrofia obličky, zúženie kortikálnej vrstvy obličky) a laboratórnych zmien (hypokalciémia, hyperfosfatémia, zvýšené hodnoty parathormónu, anémia s jej prejavmi), ktoré svedčia skôr o chronickom postihnutí obličiek (4).

Liečba akútneho poškodenia obličiek

Liečba AKI závisí od vyvolávajúcej príčiny a celkového stavu pacienta. Nevyhnutná je medziodborová spolupráca s významným postavením nefrológa a zvolením správnej terapie zameranej na úpravu vnútorného prostredia a odstránenia (prerenálne a postrenálne AKI), respektíve liečenia (renálne AKI) vyvolávajúcej príčiny a zabezpečením včasnej hospitalizácie.

Všeobecne je potrebné korigovať hydratáciu, hyperkaliémiu a metabolickú acidózu a vylúčiť retenciu moču, prípadne v spolupráci s urológom zabezpečiť jeho deriváciu. Následne je potrebné liečbu špecificky smerovať k základnému ochoreniu:

- pri akútnej trombóze renálnej tepny sa volí chirurgický postup alebo angioplastika so stentom;

- v prípadoch rabdomyolýzy je nevyhnutná dostatočná hydratácia s alkalizáciou;
- akútna alergická tubulointerstiálna nefritída dobre reaguje na krátke kúry vysokodávkových kortikoidov;
- pri rýchlo progredujúcich glomerulonefritídach typu Wegenerovej granulomatózy, systémového lupusu erythemathodes, Goodpasturovej glomerulonefritíde je účinnou liečbou kombinovaná imunosupresia (kortikoidy s cyklofosfamidom), prípadne s plazmaferézou;
- pri hemolyticko-uremickom syndróme je vhodnou liečbou podanie čerstvej krvi alebo plazmaferéza.

Nevyhnutnou súčasťou terapeutického manažmentu AKI je identifikácia a následná liečba komplikácií. Hyperkaliémiu korigujeme zníženým príjmom draslíka v diéte pod 50 mmol/deň, v akútnych situáciách sa podáva calcium gluconicum, infúzie glukózy s inzulínom, furosemid, ionoviazache (calcium resonium). V prípade nedostatočnej terapeutickojej odpovede je indikovaná hemodialyzačná liečba. Acidóza je čiastočne korigovateľná obmedzeným príjmom bielkovín a nátrium bikarbonátom. Plúcny edém si vyžadujú aplikáciu vysokých koncentrácií O_2 , intravenóznou aplikáciu morfia, furosemidu vo vysokých dávkach (250 mg/h) a nitrátov. V prípade nedostatočnej odpovede je indikovaná hemodialýza/hemoperfúzia.

Pri liečbe AKI je potrebné zamerať pozornosť aj na úpravu srdcových funkcií a perfúzie obličiek, a preto pri hypotenzii aplikujeme noradrenalin. Renoprotektívny účinok nízkodávkového dopamínu nebol dokázaný.

Taktiež je potrebné zaistiť a pravidelne monitorovať optimálnu bilanciu tekutín, pričom dávky furosemidu môžu dosahovať až stovky mg na deň. Slučkové diuretiká neznižujú mortalitu, ako ani čas úpravy renálnych funkcií. V rámci dietetických opatrení je potrebná dostatočne energeticky hodnotná výživa s obmedzením príjmu draslíka. Z medikácie je nevyhnutné vylúčiť nefrotoxické lieky, hlavne aminoglykozidy, nesteroidné antiflogistiká; lieky vyvolávajúce hyperkaliémiu, ako aj podávanie kontrastných látok. Obmedzením vnú-

trozilových liniek, katétrov v močových cestách a veľkých cievach eliminujeme riziko vzniku infekcie. V prípade vzniku infekcie je nevyhnutná rýchlo nasadená agresívna protiinfekčná terapia.

Pozornosť venujeme prípadným poruchám koagulácie s tendenciou ku krvácaniu preventívnym podávaním inhibítorov protónovej pumpy alebo H₂ blokátorov, vysadením kyseliny acetylsalicylovej, prípadne podávaním krvných transfúzií. V prípadoch čerstvého krvácania sa podáva čerstvá mrazená plazma a i. v. deprezolin.

Pred vznikom uremických prejavov, pri oligúrii alebo anúrii, je potrebné začať renálnu replenčnú terapiu. Pri hemodynamicky nestabilných pacientoch volíme metódy kontinuálne (napríklad kontinuálna veno-venózna hemofiltrácia), u ostatných pacientov intermitentné (hemodialýza, hemofiltrácia, hemodiafiltrácia). Peritoneálnu dialýzu využijeme iba pri nemožnosti použitia replenčnej renálnej terapie.

Indikačnými kritériami na začatie renálnej replenčnej terapie je $Kr_s > 200 - 700 \mu\text{mol/l}$ a urea v sére $> 20 \text{ mmol/l}$, ak nie je tendencia k úprave AKI, pretrvávajú klinicky manifestné prejavy urémie – hlavne perikarditída, hyperhydratácia na podklade oligúrie alebo anúrie, hyperkaliémia a acidóza nezvládnuteľné konzervatívne, prítomnosť toxínov odstrániteľných renálnou replenčnou liečbou a hypertermia.

Pacienti po vyliečení AKI by mali ostať dispenzarizovaní v nefrologickej ambulancii pre zvýšené riziko vzniku CKD. Po plnej úprave renálnych funkcií môžeme pacienta vrátiť do starostlivosti všeobecného lekára s potrebou minimálne 1-krát ročne vyšetriť močový sediment, GF a tubulárne funkcie a so zabezpečením zvýšenej opatrnosti pri nasadzovaní nových liekov s ohľadom na ich možnú nefrotoxicitu, eventuálne vplyv na cirkuláciu v obličkách.

Prevenia AKI

Pri preventívnych opatreniach pred vznikom AKI je potrebné sa zamerať na riziká zo strany pacienta a na riziká zo strany procedúr.

Medzi rizikových pacientov z pohľadu vzniku AKI patria:

- starí ľudia,
- deti,
- diabetici aj bez známeho poškodenia obličiek,
- hypertonici,
- pacienti s chronickou obličkovou chorobou,
- pacienti so zníženou hydratáciou,
- pacienti s porušenou distribúciou tekutín – cirhóza pečene s ascitom,
- pacienti so zvýšeným bilirubínom,
- pacienti s myelómom.

Medzi rizikové procedúry patrí užívanie nefrotoxických liekov (aminoglykozidy) alebo liekov ovplyvňujúcich intrarenálnu cirkuláciu (nesteroidné antiflogistiká, ACE inhibítory, sartany), ako aj podanie kontrastnej látky, respektíve chirurgické výkony s hemodynamickou instabilitou, ako sú traumatologické, kardiochirurgické, popáleninové operácie, cievna chirurgia, hepatobiliárna chirurgia, orgánové transplantácie.

Z uvedeného jasne vyplývajú všeobecné preventívne opatrenia, ktorými je možné výrazne obmedziť riziko vzniku AKI. Patria sem:

- dostatočná hydratácia pri operačných výkonoch,
- hydratácia pred a po i. v. podaní kontrastných látok,
- hydratácia počas ťažkých infekcií,
- opatrnosť pri nasadzovaní potenciálne nefrotoxických liečiv, prípadná pravidelná kontrola renálnych funkcií počas ich užívania,
- pri terapii antihypertenzívami myslieť na možnú hypoperfúziu obličiek pri príliš rýchlej kompenzácií krvného tlaku,
- redukovať kombináciu liekov (napríklad ACE inhibítory + NSA).

Záver

Akútne poškodenie obličiek predstavuje závažné, potenciálne reverzibilné ochorenie s potrebou multidisciplinárneho manažmentu. Všeobecný lekár zohráva nezastupiteľné miesto hlavne vo vyhľadávaní rizikových pacientov a procedúr pre vznik AKI, rozpoznaní jeho skorých štádií a zabezpečení odbornej intervencie. Následne po zvládnutí akútneho stavu sa vracia pacient do starostlivosti aj všeobecného lekára, ktorý v spolupráci s nefrológom pacienta ďalej medicínsky manažuje,

s prihliadaním na vývoj klinického stavu pacienta a na pracovné a sociálne vplyvy postihnutia.

Literatúra

1. Ostermann M, Joannidis M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup [online]. *Critical Care*. 2016;20:299. DOI 10.1186/s13054-016-1478-z.
2. Teplan V, et al. Akutní poškození a selhání ledvin v klinické medicíně. 1st ed. Praha, Czech Republic: Grada Publishing; 2010.
3. Tesář V, Vilický O. Klinická nefrologie. 2nd ed. Praha, Czech Republic: Grada Publishing; 2015.
4. Merta M. Základní charakteristika akutního selhání ledvin. *Urologie pro praxi*. 2009;10:347-350.
5. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015;41(8):1411-1423.
6. Bedford M, Stevens PE, Wheeler TW, Farmer CK. What is the real impact of acute kidney injury [online]. *BMC Nephrology*. 2014;15:95. <http://www.biomedcentral.com/1471-2369/15/95>. Accessed August 9, 2015.
7. Geri G, Guillemet L, Dumas F, et al. Acute kidney injury after out-of-hospital cardiac arrest: risk factors and prognosis in a large cohort. *Intensive Care Med*. 2015;41(7):1273-1280.
8. Wonnacott A, Meran S, Amphlett B, Talabani B, Philips A. Epidemiology and outcomes in community-acquired versus hospital-acquired AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(6):1007-1014.
9. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. *Critical Care Nephrology*. 2nd ed. Philadelphia, USA: Saunders Elsevier; 2009.
10. Akram AR, Singanayagam A, Choudhury G, Mandal P, Chalmers JD, Hill AT. Incidence and prognostic implications of acute kidney injury on admission in patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2010;138(4): 825-832.
11. Camin RM. Acute kidney injury secondary to a combination of renin-angiotensin system inhibitors, diuretics and NSAIDs: „The Triple Whammy“. *Nefrologia*. 2015;35(2):197-206.
12. O'Connor ME, Kirwan CJ, Pearce RM, Prowle JR. Incidence and associations of acute kidney injury after major abdominal surgery [online]. *Intensive Care Med*. 2015. DOI 10.1007/s00134-015-4157-7. Accessed February 2, 2016.
13. Lopez-Delgado JC. Influence of acute kidney injury on short- and long-term outcomes in patients undergoing cardiac surgery: risk factors and prognostic value of a modified RIFLE classification [online]. *Crit Care*. 2013;17:293. Available from: <<http://ccforum.com/content/17/6/R293>>. Accessed February 10, 2016.
14. Roland R. Etiológia akútneho poškodenia obličiek [online]. *Fresenius Medical Care*. Available from: <http://www.nefro.sk/fileadmin/Nefro/Prednasky/symposium_2012/Robert_Roland_-_Etiologia_akutneho_poskodenia_obliciek.pdf>. Received October 10, 2012. Accessed February 25, 2018.
15. Sadat U, Usman A, Boyle JR, Gates PD, Salomon RJ. Contrast Medium-Induced Acute Kidney Injury. *Cardiorenal Med*. 2015;5(3):219-228.
16. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury [online]. 2012. <http://www.kdigo.org>. Accessed August 16, 2015.
17. Simon C, Stille W. Antibiotika v súčasnej lekárskej praxi. 8th ed. Praha, Czech Republic: GRADA; 1998.
18. Horey A, Mergenhagen KA, Mattappallil A. The Relationship of nephrotoxicity to vancomycin trough serum concentrations in a veteran's population: a retrospective analysis. *Ann Pharmacother*. 2012;46(11):1477-1483.
19. Quiros Y, Vicente-Vicente L, Morales AI, López-Novoa JM, López-Hernández FJ. An integrative overview on the mechanisms underlying the renal tubular cytotoxicity of gentamicin. *Toxicol Sci*. 2011;119(2):245-256.
20. Temocin F, Erdinc S, Tulek N, Demirelli M, Bulut C, Ertem G. Incidence and Risk Factors for Colistin-Associated Nephrotoxicity. *Jpn J Infect Dis*. 2015;68(4):318-320.
21. Malek M, Nematbakhsh M. Renal ischemia/reperfusion injury; from pathophysiology to treatment. *J Renal Inj Prev*. 2015;4(2):20-27.

22. Legrand M, Payen D. Understanding urine output in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):13.
23. Cupples WA, Braam B. Assessment of renal autoregulation. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;292(4):1105-1123.
24. Rychlík I, et al. Budoucnost farmakoterapie v nefrologii. 1st ed. Praha, Czech Republic: Mladá fronta; 2015.
25. Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, Bagshaw SM. Sepsis-associated acute kidney injury. *Semin Nephrol*. 2015;35(1):2-11.
26. Jacobs R, Honore PM, Joannes-Boyau O, et al. Septic acute kidney injury: the culprit is inflammatory apoptosis rather than ischemic necrosis. *Blood Purif*. 2011;32(4):262-265.
27. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. *Acute Kidney Injury*. 1st ed. Basel, Switzerland: S. Karger AG; 2007.
28. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocaline (NGAL): a new marker of kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2008;241:89-94.
29. Bonicolini E, Romagnoli S, Raffaele De Gaudio A, Petrin F. Biomarkers in organ failure. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*. 2013;3:97-104.
30. Teplan V, et al. *Nefrologie vyššího věku*. 1st ed. Praha, Czech Republic: Mladá fronta, a. s.; 2015.
31. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury [online]. *Crit Care*. 2013;17. Available from: <<http://ccforum.com/content/17/1/R25>>. Accessed August 9, 2015.
32. Viklický O, Tesař V, Sulková Dusilová S, et al. *Doporučené postupy algoritmy v nefrologii*. 1st ed. Praha, Czech Republic: Grada Publishing; 2010.

**Doc. MUDr. Katarína Gazdíková,
PhD., MHA, MPH, mim. prof.**

Katedra všeobecného
lékárstva Lekárskej fakulty SZU
a Fakulta ošetrovateľstva
a zdravotníckych odborných
štúdií SZU v Bratislave
Limbová 12, 833 03 Bratislava
katarina.gazdikova@szu.sk

