

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

**Poškození ledvin kontrastními látkami**

Bakalářská práce

University of Pardubice  
Faculty of Chemical Technology

**Kidney damage by contrast agents**  
Bachelor Thesis

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE (projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

|                   |  |
|-------------------|--|
| Jméno a příjmení: | <b>Tereza Hrušovská</b>                          |
| Osobní číslo:     | <b>C18226</b>                                    |
| Studijní program: | <b>B3912 Speciální chemicko-biologické obory</b> |
| Studijní obor:    | <b>Zdravotní laborant</b>                        |
| Téma práce:       | <b>Poškození ledvin kontrastními látkami</b>     |
| Zadávací katedra: | <b>Katedra biologických a biochemických věd</b>  |

### Zásady pro vypracování

- 1) Vypracujte literární rešerši na téma nefrotoxicita vyvolaná kontrastními látkami. Úvodní část práce věnujte podrobnému popisu struktury a funkce ledvin. V hlavní části bakalářské práce podrobně charakterizujte, jaké látky jsou řazeny do skupiny kontrastních. Definujte vybrané kontrastní látky a shrňte možnosti jejich využití.
- 2) V další části bakalářské práce se věnujte klasifikaci funkčního poškození ledvin a mechanismům jejich poškození. Závěrečnou část bakalářské práce zaměřte na shnutí aktuálních studií týkajících se nefrotoxicity kontrastních látek.
- 3) Ke studiu tématiky použijte především zahraniční odbornou literaturu. Vyhledávání zdrojů provádějte prostřednictvím elektronických vědeckých databází, jako jsou např. *NCBI Pubmed*, *ScienceDirect*, *Web of Science*, *Scopus*, apod. Informace přehledně zpracujte podle pokynů a doporučení školitele.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**  
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Jiří Handl, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd  
Konzultant bakalářské práce: **Mgr. Pavlína Majtnerová**  
Katedra biologických a biochemických věd  
Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2020**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **2. července 2021**

L.S.

---

**prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.**  
děkan

---

**prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.**  
vedoucí katedry

Prohlašuji:

Práci s názvem „**Poškození ledvin kontrastními látkami**“ jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č.121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách) ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 12. 7. 2021

Tereza Hrušovská v. r.

## **Poděkování**

Touto cestou bych chtěla poděkovat vedoucímu své bakalářské práce Mgr. Jiřímu Handlovi, Ph.D. za ochotu při konzultacích, za věcné připomínky a odbornou pomoc, které vedly k dokončení mé práce. Své díky bych chtěla též vyjádřit konzultantce práce Mgr. Pavlíně Majtnerové. Zároveň bych ráda poděkovala své rodině, která při mně stála a podporovala celé studium.

## **ANOTACE**

Tato bakalářská práce se primárně zabývá problematikou nefrotoxicity způsobené kontrastními látkami. V úvodní části je popsána anatomie ledvin včetně podrobného popisu struktury nefronu. Zároveň je úvodní část práce věnována charakterizaci ledvinných funkcí a jsou v ní rozepsány i základní ledvinné regulační mechanismy. Hlavní část práce je věnována druhům kontrastních látek a jejich následnému praktickému využití. Dále jsou definovány možnosti hodnocení poškození ledvin, včetně nejčastěji používaných způsobů hodnocení, jako je například stanovení hladiny kreatininu v séru nebo glomerulární filtrace. V závěrečné části práce jsou shrnuty vybrané studie zabývající se nefrotoxicitou indukovanou kontrastními látkami.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

nefrotoxicita, kontrastní látky, ledviny, nefron, glomerulární filtrace

## **TITTLE**

Kidney damage by contrast agents

## **ANNOTATION**

This bachelor thesis primarily deals with the issue of nephrotoxicity caused by contrast agents. This introductory part describes the anatomy of the kidney and detailed description of the structure of the nephron. The introductory part of this work is also devoted to the characterization of renal functions and it describes the basic renal regulatory mechanisms. The main part of the work is devoted to the types of contrast agents and their subsequent practical use. In addition, options for assessing the renal damage are defined, including the most commonly used methods, such as determination of the serum creatinine or the glomerular filtration. The final part of the work summarizes selected studies dealing with nephrotoxicity induced by the contrast agents.

## **KEYWORDS**

nephrotoxicity, contrast agents, kidneys, nephron, glomerular filtration

# OBSAH

|   |           |
|---|-----------|
| <b>SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK.....</b>                    | <b>9</b>  |
| <b>SEZNAM ZKRATEK.....</b>                                | <b>10</b> |
| <b>1 LEDVINY (RENES).....</b>                             | <b>12</b> |
| 1.1 Funkce a anatomie ledvin .....                        | 12        |
| 1.2 Poloha a fixace ledvin.....                           | 14        |
| <b>2 NEFRON.....</b>                                      | <b>16</b> |
| 2.1 Anatomie nefronu .....                                | 16        |
| 2.2 Probíhající procesy v nefronu .....                   | 17        |
| <b>3 REGULAČNÍ MECHANISMY V LEDVINĚ .....</b>             | <b>24</b> |
| 3.1 Regulace ledvinných mechanismů.....                   | 24        |
| 3.2 Průtok krve ledvinami.....                            | 25        |
| 3.3 Glomerulární filtrace.....                            | 27        |
| <b>4 KONTRASTNÍ LÁTKY .....</b>                           | <b>29</b> |
| 4.1 Druhy kontrastních látek.....                         | 30        |
| 4.2 Vývoj a využití kontrastních látek .....              | 33        |
| 4.3 Nežádoucí účinky .....                                | 36        |
| <b>5 KONTRASTNÍ NEFROPATIE A PATOLOGIE LEDVIN.....</b>    | <b>38</b> |
| 5.1 Patologie ledvin způsobené kontrastními látkami ..... | 39        |
| 5.2 Prevence kontrastní nefropatie.....                   | 44        |
| <b>6 HODNOCENÍ POŠKOZENÍ LEDVIN .....</b>                 | <b>46</b> |
| <b>7 STUDIE NEFROTOXICITY KONTRASTNÍMI LÁTKAMI.....</b>   | <b>47</b> |
| <b>ZÁVĚR.....</b>   | <b>53</b> |
| <b>POUŽITÁ LITERATURA.....</b>                            | <b>54</b> |



## **SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK**

|   |    |
|---|----|
| <b>Obrázek 1:</b> Stavba ledvin .....   | 14 |
| <b>Obrázek 2:</b> Poloha pravé a levé ledviny .....   | 15 |
| <b>Obrázek 3:</b> Reabsorpce $\text{Na}^+$ , glukózy a $\text{HCO}_3^-$ přes buňku v proximálním tubulu ..... | 18 |
| <b>Obrázek 4:</b> Struktura nefronu .....   | 20 |
| <b>Obrázek 5:</b> Reabsorpce iontů přes Henleovu kličku a raný distální tubulus.....                          | 21 |
| <b>Obrázek 6:</b> Cévní zásobení ledvin a nadledvin .....   | 26 |
| <b>Obrázek 7:</b> Glomerulární filtrační model .....  | 28 |
| <b>Obrázek 8:</b> Strukturní vzorce kontrastních látek založených na gadolinu .....                           | 33 |
| <b>Obrázek 9:</b> Strukturní vzorce jódových kontrastních látek .....   | 35 |
| <b>Obrázek 10:</b> Mechanismy spojující osmolalitu tekutin s poškozením ledvin.....                           | 41 |
| <b>Obrázek 11:</b> Postup péče o pacienty po podání kontrastní jódové látky.....                              | 45 |
| <br>  |    |
| <b>Tabulka 1:</b> Klasifikace jódovaných kontrastních látek .....   | 32 |
| <b>Tabulka 2:</b> Klasifikace kontrastních látek na bázi gadolinia.....                                       | 32 |
| <b>Tabulka 3:</b> Souvislost mezi chemoterapií a CIN.....   | 49 |
| <b>Tabulka 4:</b> Denní objem moči (V/ml) .....   | 52 |
| <b>Tabulka 5:</b> Reziduální renální vylučovací kapacita (RREC) .....   | 52 |
| <br>  |    |
| <b>Vzorec 1:</b> Výpočet clearance.....   | 27 |

## **SEZNAM ZKRATEK**

- ARF** – akutní renální selhání
- ATP** – adenosintrifosfát
- CIN** – nefropatie vyvolané kontrastem
- CM** – jódová kontrastní látka
- CrCl** – clearance kreatininu
- CT** – počítačová tomografie
- FDA** – Úřad pro kontrolu potravin a léčiv
- GFR** – glomerulární filtrace
- HDU** – hemodialýza udržovací
- HOCM** – vysokoosmolární kontrastní látky
- CHRI** – chronická renální insuficience
- KKS** – kallikrein-kinin systém
- LDH** – laktátdehydrogenáza
- LOCM** – neiontová nízkosmolární jódová kontrastní látka
- MR** – magnetická rezonance
- RF** – rizikové faktory
- ROS** – reaktivní formy kyslíku
- RREC** – ledvinná vylučovací kapacita
- RRF** – ledvinná reziduální funkce
- SCr** – sérový kreatinin
- SNGFR** – glomerulární filtrace pouze s jedním nefronem
- TGF** – tubuloglomerulární zpětná vazba
- Tm** – tubulární transportní maximum

## ÚVOD

Ledviny jsou důležitým orgánem pro udržování vnitřního prostředí organismu a složení tělních tekutin. Taktéž mají důležitou funkci v eliminaci odpadních produktů, a to konkrétně ve formě močoviny. Onemocnění ledvin klasifikujeme do několika skupin: degenerativní onemocnění (nefrózy), zánětlivá onemocnění (nefritidy) a chronická nefroskleróza. Poškození ledvin je v dnešní době velmi aktuálním problémem. Existuje řada onemocnění spojených právě s defektem fyziologických funkcí ledvin. Mezi nejčastější typy poruch patří akutní selhání ledvin, chronická renální insuficience, glomerulonefritida, nefrotický syndrom a samozřejmě kontrastem indukovaná nefropatie. Nefropatie vyvolaná kontrastem vyznačuje akutní poruchu ledvin spojenou s intravaskulárním podáním kontrastní látky. Největší riziko představují hemodynamické změny průtoku krve ledvinami, které vedou následně k hypoxii dřeně ledvin a přímé toxicitě kontrastních látek na renální buňky. Toto onemocnění je třetí nejčastější příčinou vedoucí k selhání ledvin během hospitalizace v nemocničním zařízení. U osob, které nemají žádné rizikové faktory, se objevuje onemocnění ve 2–7 % po intraarteriálním podání jódové kontrastní látky. Nicméně u rizikové populace je výskyt až ve 14,5 – 55 %. Rizikových faktorů je celá řada, například mezi ně patří obezita, cirhóza jater, anemie, myelom, vyšší věk, prodělaná transplantace ledviny a mnoho dalších. Za prvního moderního patologa je považován Theodor Fahr (1877-1945), který popsal patologické změny v renální tkáni. Právě v souvislosti s poškozením ledvin prostřednictvím kontrastních látek aktuálně vznikají studie, jejichž hlavním předmětem zájmu je studium mechanismů případného toxického působení běžně využívaných kontrastních látek na onkologické pacienty. Dále problematika toxicity nově vyvíjených kontrastních látek, vývoj nových, v ideálním případě zcela netoxických látek, využitelných pro kontrastní analýzy, a také účinek intravaskulárních jódovaných kontrastních látek na zbytkovou diurézu u jedinců po hemodialýze.

# **1 Ledviny (renes)**

Ledviny jsou párové orgány charakteristické svým fazolovitým tvarem (Wood et al., 2016). Ledviny u dospělého člověka jsou dlouhé 10-12 cm a široké 5-6 cm. Jejich tloušťka se pohybuje v rozmezí 3,5-4 cm a váží přibližně 120-170 g. V ledvině se nachází zhruba 50 g krve (Čihák, 2013). Levá ledvina je většinou delší a méně široká než ledvina pravá (Mahadevan, 2019). Novorozenci mají ledviny dlouhé kolem 4,5 cm, šířka a tloušťka je přibližně 2,5 cm. Hmotnost činí 11-12 g. U žen je velikost a hmotnost ledvin menší než u mužů v průměru o 15 g. Ledviny se za života mění, maximálního rozměru dosahují ve věku 28-30 let a začínají se zmenšovat po 65. roce života. Ledvinami proteče 1,2-1,3 litru krve za minutu, tedy všechna cirkulující krev organismu projde ledvinami za 4-5 minut (Čihák, 2013).

## **1.1 Funkce a anatomie ledvin**

Mezi hlavní funkce ledvin patří exkrece moči, pomocí které odcházejí produkty metabolismu jako je močovina, sůl a přebytek vody. Převažující produkt metabolismu je produkt přeměny bílkovin, tedy močovina. Organismus vyloučí přibližně 26 g močoviny za den. Ledviny napomáhají udržovat vnitřní prostředí organismu a složení tělních tekutin, pokud se jedná o elektrolyty a rovnováhu vody. A to probíhá pomocí vylučování produktů metabolismu (Čihák, 2013).

Další základní funkcí ledvin je funkce endokrinní. Ledviny produkují a uvolňují do krve hormony, které ovlivňují řadu pochodů v lidském těle. Prvním důležitým hormonem je renin, jenž má vliv na krevní tlak (Čihák, 2013). Renin je syntetizován jako preprohormon a následný aktivní neboli zralý renin vzniká odstraněním peptidu. Aktivní renin je uložen ve formě granulí v juxtaglomerulárních buňkách. Renin je také syntetizován v mozku, nadledvinách a ve vaječnicích (Atlas, 2007). Erythropoetin je glykoprotein, který působí na tvorbu červených krvinek. Hormon také zvyšuje koncentraci hemoglobinu v závislosti na snížení objemu plazmy. Je produkován primárně ledvinami a rovněž játry. Uvolňuje se do krevního řečiště a poté se váže na receptor v kostní dřeni (Olsen et al., 2011). Následující významný hormon je 1,2-hydroxycholecalciferol, což je derivát vitamínu D<sub>3</sub>. Začleňuje se do regulace metabolismu vápníku (Čihák, 2013).

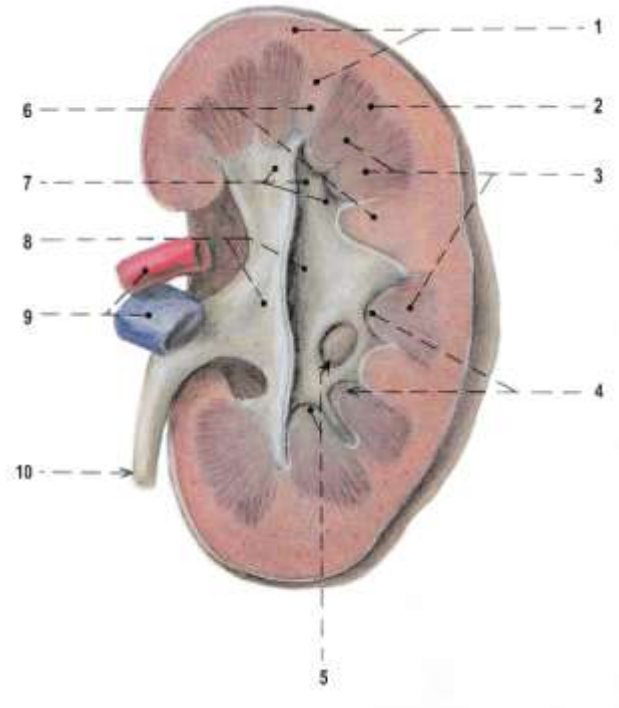
Kolem každé ledviny je tenké vazivové pouzdro (*capsula fibrosa*), těsně přiléhá k ledvinové jamce, k povrchu cév a ledvinové pánvičce. Vazivové pouzdro obsahuje dvě vrstvy. V povrchové vrstvě se nacházejí sítě kolagenních vláken, díky kterým se vrstva šíří

k ledvině. Hlubší vrstva zahrnuje kolagenní vlákna a roztroušené buňky hladkého svalstva (Čihák, 2013).

Ledvina má červenohnědé zbarvení, vykazuje hladký povrch, na kterém občas prosvítají vějířky žilek. Je složena z tubulu a ledvinových kanálků, každý kanálek se nazývá nefron (Čihák, 2013). Ledvina sestává ze dvou tkání, z kůry ledviny (*cortex renalis*) a dřene ledviny (*medulla renalis*) (Moinuddin et al., 2015). Ledvinná kůra je lehce zrnitá, světlehnědá a obsahuje distální tubulusy nefronů (Čihák, 2013; Moinuddin et al., 2015). Dřeň ledviny je tmavě žíhaná a zasahuje až do hilu ledviny. Je složena z ledvinových pyramid (*pyramides renales*), což jsou útvary kuželovitého tvaru. Pyramidy mají obrácenou bázi ke kůře a vlastní zaoblené vrcholky vystupující do hilu ledviny, které se nazývají ledvinové papily (*papillae renales*). Na počátku vzniká 6 ledvinových pyramid a časem se jejich počet rozšíří až na 8-20 útvarů. Ledvinné papily mají fenestrováný povrch (*area cribrosa*), na kterém se nacházejí otvůrky papil (*foramina papillaria*). Odvodné kanálky ledvin (*ductus papillares*) končí v otvorech papil (Čihák, 2013).

Hilus ledviny (*hilum renale*) je členitý střední povrch ledviny, který se dále prohlubuje v ledvinovou jamku (*sinus renalis*) (Moinuddin et al., 2015; Wood et al., 2016). Hilus ledviny se využívá jako místo vstupu cév, výstupu cév a odvodu močových cest (Čihák, 2013).

V jamce se nacházejí ledvinové kalichy (*calices renales*). Kalichy vykazují tvar pohárkovitý a obklopují papily, mohou obepínat až 3 ledvinové papily zároveň. Existují dva typy kalichů, menší (*calices renales minores*) a větší (*calices renales majores*). Dva až tři menší ledvinové kalichy tvoří vždy jeden větší kalich. Celkový počet menších kalichů je 7-14. Větší ledvinové kalichy jsou většinou tři, konkrétně *calix superior*, *medius* a *inferior*. Spojují se do ledvinové pánvičky, která má trojúhelníkovitý tvar (Čihák, 2013). Jak je z obrázku 1 patrné, ledvinná pánvička dále distálně postupuje jako močovod (Mahadevan, 2019).



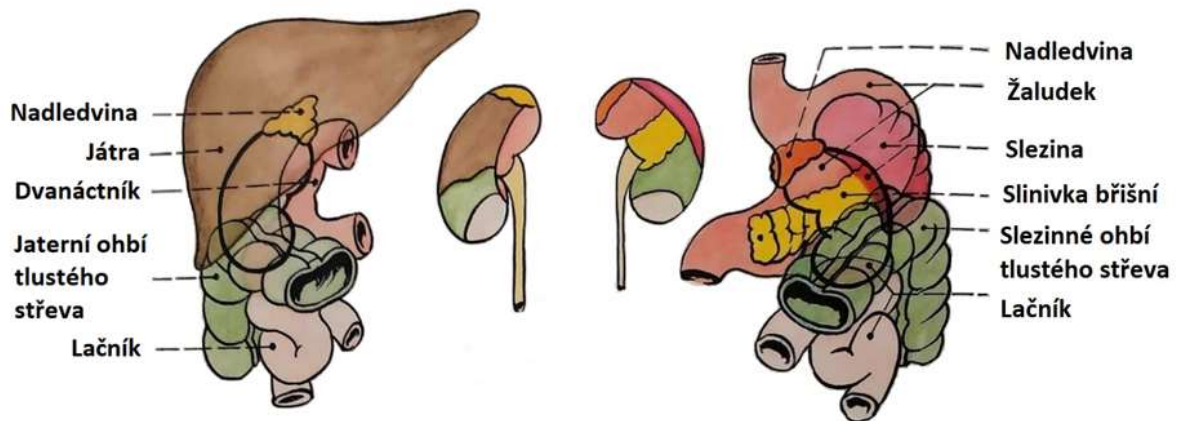
Obrázek 1: **Stavba ledvin**, (1 – kůra ledviny, 2 – dřeň ledviny, 3 – ledvinné pyramidy, 4 – ledvinné papily, 5 – dírkovaný povrch papily a otvůrky papil, 6 – pruhy kůry, 7 – ledvinné kalichy a kališky, 8 – ledvinná pánvička, 9 – ledvinné cévy, 10 – močovod), (upraveno dle Čihák, 2013).

## 1.2 Poloha a fixace ledvin

Ledviny jsou uloženy šikmo v retroperitoneálním prostoru ve výšce 12. hrudního obratle a 2. bederního obratle, někdy dosahují výše až 3. obratle bederní části (Mahadevan, 2019; Čihák, 2013). Na obrázku 2 můžeme pozorovat, že pravá ledvina přiléhá k nadledvinkám (*glandulae suprarenales*), játrům (*iecur*), dvanáctníku (*duodenum*), jaternímu ohbí tlustého střeva (*flexura coli dextra*) a nakonec lačníku (*jejunum*). Levá ledvina, jak je patrné na obrázku 2, hraničí s nadledvinkami, žaludkem (*ventriculus*), slezinou (*lien*), slinivkou břišní (*pankreas*), slezinným ohbím tlustého střeva a také lačníkem (*flexura coli sinistra*) (Ellis, 2012; Čihák, 2013). Na bránici leží horní třetina ledviny a dolní dvě třetiny leží na čtyřhranném svalu bederním (*m. quadratus lumborum*). Dvanácté žebro kříží ledvinu ve směru laterokaudálním (Čihák, 2013). Ledvina má dva povrchy, přední a zadní. Dále dva póly, konkrétně dolní a horní. V neposlední řadě dva okraje, střední a boční (Moinuddin et al., 2015). Horní (kraniální) pól se může promítat až do úseku 11. žebra. Velkého bederního svalu (*m. psoas major*) se dotýkají mediální okraje ledvin. V úrovni meziobratlové ploténky 2. nebo 3. bederního obratle se

nacházejí kaudální póly ledvin, kdy pravý dolní pól leží níže než levý. Hilus ledviny zasahuje do části 1. bederního obratle (Čihák, 2013).

Fixaci ledviny zabezpečuje vazivo, které se nachází na předním a zadním povrchu tukového pouzdra ve formě fasciálních listů (*fascia renalis*). Dále fixaci zajišťuje tukové pouzdro ledviny, úpon a nitrobřišní tlak, který je vyvolaný napětím svalů břišní stěny. Levá ledvina většinou bývá o polovinu výše než ledvina pravá, kvůli játrům v pravé brániční klenbě. Ledviny se posouvají směrem dolů až o 3 cm při hlubokém vdechu nebo vestoje. Ledviny u dětí zasahují více kaudálně, u nejmenších dětí mohou ledviny zaujímat prostor až do kyčelní kosti (*crista iliaca*) (Čihák, 2013).



Obrázek 2: Poloha pravé a levé ledviny, (upraveno dle Čihák, 2013).

## 2 Nefron

Nefron je základní funkční jednotka každé ledviny. Skládá se z tubulární struktury, která sestává z jedné vrstvy epitelálních buněk (Lawrence et al., 2018). Dospělá ledvina zahrnuje zhruba 1-1,5 milionů nefronů (Kardasz, 2015).

Nefrony jsou rozdělené na tři typy, podle umístění Malpighiho tělíska (*corpuscula renalia*) v ledvinné kůře. Klasifikují se na superficiální, intermediární a juxtamedulární (Čihák, 2013). Kortikální nefron má krátkou Henleovu kličku a jeho špička zasahuje pouze do vnější dřene ledviny. Do vnitřní dřene tedy neproniká (Kardasz, 2015). Nefron juxtamedulární se nachází blízko hranice kůry se dřeni a vykazuje dlouhou Henleovu kličku klesající do ledvinové dřene (Čihák, 2013; Kardasz, 2015). Zároveň má větší rychlost glomerulární filtrace (GFR) než kortikální nefron, jelikož jeho glomerulus je výrazně větší. U lidí je většina nefronů povrchových a kortikálních. Z celkového množství nefronů bývá u člověka juxtamedulárních přibližně jen 15 %. (Lawrence et al., 2018).

Nefron vykonává tři hlavní činnosti. První důležitou funkcí je GFR tekutiny, která je označovaná pojmem glomerulární filtrát. Dochází k filtraci z krve do prostoru mezi vnitřním a vnějším listem Bowmanova pouzdra. Filtrát dále pokračuje do tubulu, kde je změněn na moč. Ledviny vyprodukují kolem 100-120 ml filtrátu za minutu, což odpovídá přibližně 140-170 litrů glomerulárního filtrátu vzniklého za den (Kardasz, 2015). Dalším dějem je sekrece daných látek a iontů do moče (Čihák, 2013).

### 2.1 Anatomie nefronu

Nefron začíná Malpighiho tělískem, které má kulatý tvar a průměr 200-300  $\mu\text{m}$ . Každá ledvina obsahuje 0,9-1,6 milionů těchto tělísek. V ledvinovém tělísku se nachází cévní klubíčko (glomerulus), jenž je složeno z kapilárních kliček (Čihák, 2013). Hlavní funkcí glomerulu je tvorba filtrátu z cirkulující krve (Kardasz, 2015). Do každého glomerulu proniká přívodní klubíčková tepénka (*arteriola glomerularis afferens*) a ve stejném místě z klubíčka vystupuje odvodní klubíčková tepénka (*arteriola glomerularis efferens*). Cévní klubíčko je opouzdřeno Bowmanovým pouzdrem (*capsula glomeruli*) sestávajícím ze dvou listů. Malpighiho tělísko je uzavřeno vnějším listem a vnitřní list překrývá kapiláry *glomerulu*. Vnější list je tvořen z vrstvy epitelových plochých buněk a list vnitřní sestává z epitelových buněk, tzv. podocytů. Ledvinový kanálek (*tubulus renalis*) vyběhá z prostoru mezi listy Bowmanova pouzdra a je dlouhý přibližně 46 mm (Čihák, 2013).



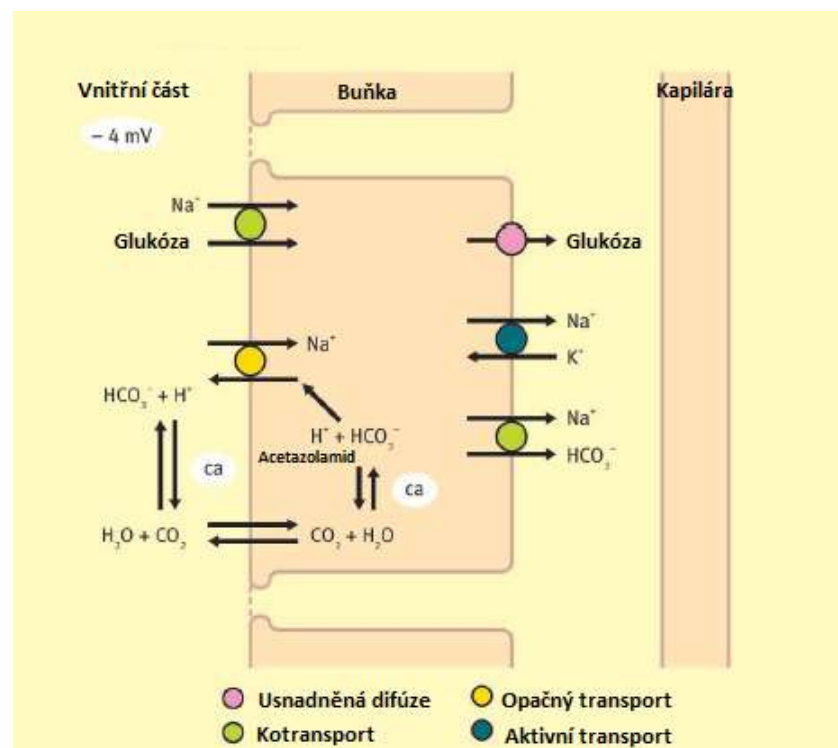
Další část nefronu je proximální tubulus, který začíná z Bowmanova pouzdra zúžením. Tubulus je sestaven z několika částí, konkrétně ze stočeného kanálku I (*pars convoluta*), přímého úseku (*pars recta*) a Henleovy kličky. Je vytvořen vrstvou krychlových buněk s kartáčovým lemem mikrokvlků, tloušťku má přibližně 40-60  $\mu\text{m}$  a délku 15 mm (Čihák, 2013). Proximální tubulus má vysokou metabolickou aktivitu a je částečně odpovědný za reabsorpci organických i anorganických látek a vody. V tubulu se vyskytuje 67 % z celkové filtrované zátěže. Izoosmotická reabsorpce vypovídá o spojení s opětovným vstřebáváním vody a sodíku. Tubulus má také základní význam v regulaci acidobazické rovnováhy, dochází k absorpci kolem 90 % zfiltrovaného hydrogenuhličitanu (Lawrence et al., 2018). Řídí glukoneogenezi, odpovídá opětovnému vstřebávání filtrované glukózy, aminokyselin, malých proteinů (např.  $\beta$ -mikroglobulin) a vitamínů rozpustných ve vodě (Lawrence et al., 2018; Kardasz, 2015). Dále se reabsorbuje 80 % fosfátů a 60 % filtrovaného vápníku. Skoro všechny rozpustné látky se aktivně reabsorbují (Kardasz, 2015).

## 2.2 Probíhající procesy v nefronu

Voda má možnost procházet přes hydrofobní buněčnou membránu, to jí umožňují transmembránové proteiny (tzv. aquaporiny) v proximálním tubulu. Díky tomu je opětovně pasivně vstřebávána (Kardasz, 2015). Voda také závisí na osmotickém gradientu, osmolalita tubulární tekutiny je nižší než u intersticiální okolní tekutiny (Atherton, 2006). Je omezena u ostatních látek, a to značí tubulární transportní maximum ( $T_m$ ). Glukóza je nejhlavnějším příkladem  $T_m$ , u zdravých pacientů se glukóza rychle absorbuje. Pokud dojde u lidí, kteří trpí *diabetes mellitus* ke zvýšení koncentrace glukózy ve filtrátu na přibližně 11 mmol/litr, tak celkové množství glukózy není opětovně vstřebáváno. Část glukózy prochází přes proximální tubulus a nachází se v moči, velmi malé množství je reabsorbováno v distálním tubulu. Tento mechanismus se označuje jako glykosurie. V proximálním tubulu se nevyvíjí osmotický gradient. Z toho vyplývá, že filtrát pokračující do Henleovy kličky má velmi podobnou osmolalitu jako plasma (Kardasz, 2015). Následkem dysfunkce proximálního tubulusu je renální tubulární acidóza (Lawrence et al., 2018).

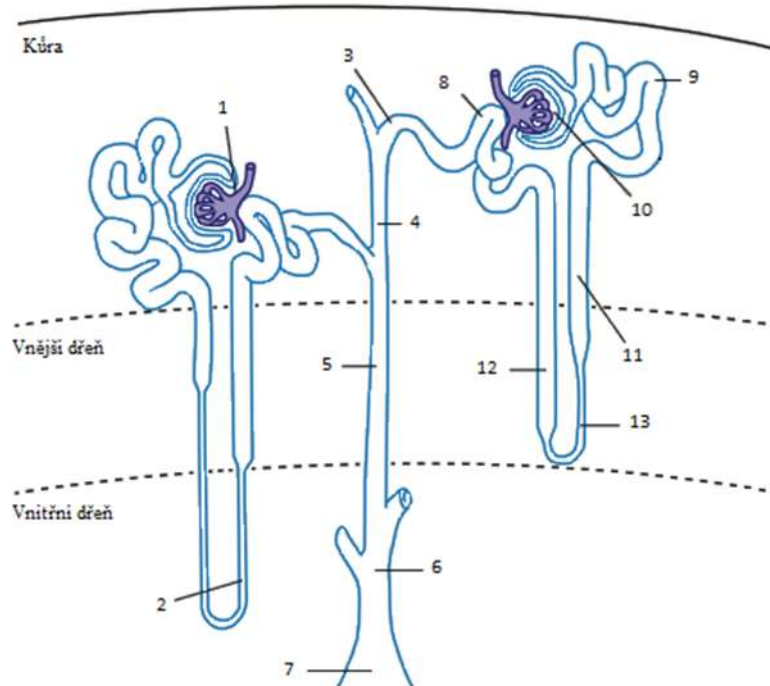
Nízkou intracelulární koncentraci  $\text{Na}^+$  uchovává  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPáza v bazolaterální membráně, do buňky přes apikální membránu přináší pohyb pro sodíkové ionty. V transportu rozpustných látek existuje asymetrie. Na začátku tubulusu se reabsorbují aminokyseliny, glukóza,  $\text{HCO}_3^-$  a  $\text{PO}_4^{2-}$ . Podle obrázku 3 se sodíkový ion reabsorbuje na kotransportérech pro glukózu, aminokyseliny a  $\text{PO}_4^{2-}$ . Opětovné vstřebávání glukózy je kombinováno s  $\text{Na}^+$  pomocí transportního proteinu SGLT2. Přes bazolaterální membránu se glukóza pohybuje

usnadněnou difúzí (transportér GLUT2). Intracelulární hydrataci  $\text{CO}_2$  ovlivňuje karboanhydráza, tato reakce je inhibována diuretiky, například acetazolamid. Sodíkový ion také prostupuje přes membránu prostřednictvím opačného transportu  $\text{Na}^+$  a  $\text{H}^+$ , nejspíš tvoří přibližně 60 % transcelulárního pohybu. Vyloučený  $\text{H}^+$  je spojený s  $\text{HCO}_3^-$ , dochází k tvorbě  $\text{CO}_2$ , který je v rovnováze s intracelulárním  $\text{pCO}_2$ . Ten je hydratován za tvorby  $\text{H}^+$  a  $\text{HCO}_3^-$ . Nakonec je vodíkový kation recyklován, hydrogenuhlíčitánový anion odchází z buňky pomocí bazolaterálního kotransportéru, kdežto chloridový ion v druhé části tubulu. Poměr koncentrace  $\text{Na}^+$  se nemění, proto neexistuje asymetrie v reabsorpci. Transcelulární opětovné vstřebávání  $\text{Na}^+$  je propojené s ději, kdy dochází k výměně chloridových aniontů a také sekreci vodíkových kationtů. Za vzniku  $\text{CO}_2$  a  $\text{H}_2\text{O}$  se eliminuje  $\text{H}^+$  za záměnu  $\text{Na}^+$ , který je spojený s vyloučením  $\text{HCO}_3^-$ . Oxid uhličitý je hydratován po vstupu do buňky a pomocí karboanhydrázy tvoří  $\text{HCO}_3^-$  a  $\text{H}^+$ . K rostoucí koncentraci  $\text{Cl}^-$  v tubulární tekutině vede reabsorpce  $\text{HCO}_3^-$ . V proximálním tubulu také dochází k opětovnému vstřebávání  $\text{K}^+$  pasivní a paracelulární cestou, protože tubulární buňky mají úzké spoje. Koncentraci draselného kationtu zvyšuje reabsorpce vody. Transcelulárními a paracelulárními cestami dochází k opakovanému pohlcení  $\text{Ca}^{2+}$  a to z 80 % (Atherton, 2006).



Obrázek 3: Reabsorpce  $\text{Na}^+$ , glukózy a  $\text{HCO}_3^-$  přes buňku v proximálním tubulu, (ca – karboanhydráza), (upraveno dle Atherton, 2006).

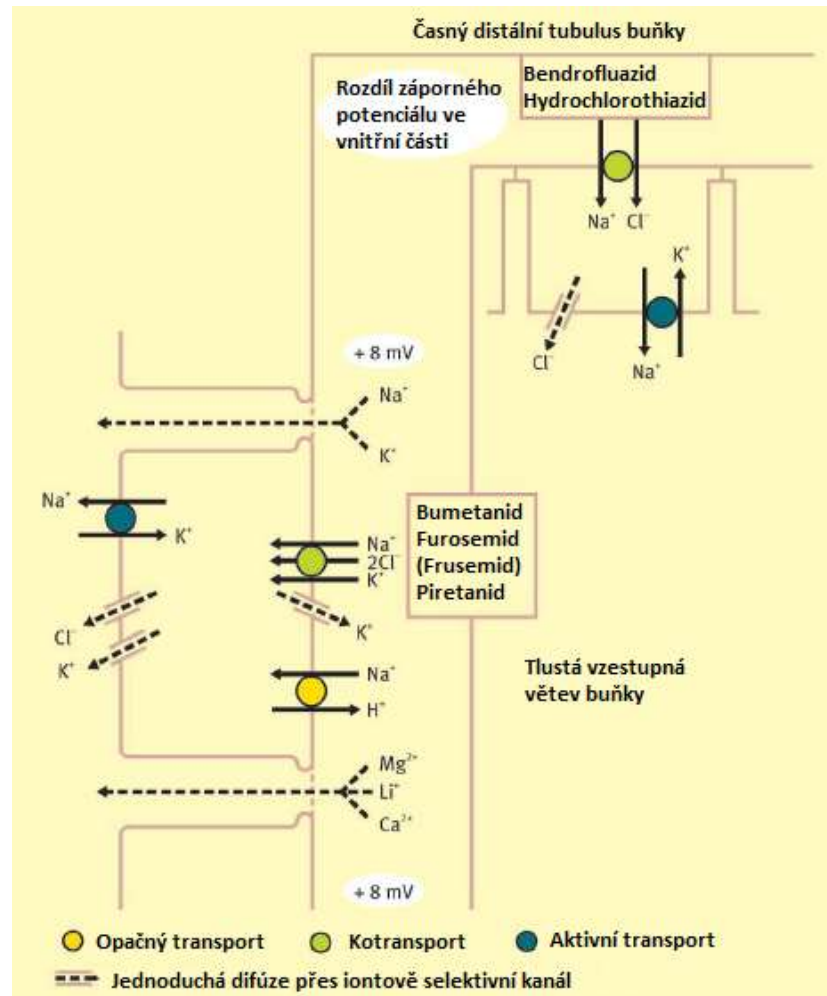
Henleova klička tvoří podmínky, při kterých je ledvina schopna v nefronu vyrobit koncentrovanou moč. To je moč, jež má vyšší osmolalitu než plasma (Kardasz, 2015). Klička má sestupné raménko směřující dřením k papile a zpátky se vrací do kůry jako vzestupné raménko. Henleova klička dle obrázku 4 začíná tenkým úsekem, který je proximální a dále pokračuje distálním tlustým úsekem. Tenký úsek je tvořen zploštělými buňkami a má délku 2-12 mm. Tlustý úsek o vzdálenosti kolem 12 mm sestává z krychlových buněk s mitochondriemi a mikrokly (Čihák, 2013). Hlavní funkce Henleovy kličky je reabsorpce a tvorba intersticiálního osmolárního gradientu ke koncentraci a také ředění moči. Aktivní metabolický segment je tlusté vzestupné raménko dávající energii systému. Kličky mají velké množství mitochondrií, primárně napomáhají aktivitě transportérů transmembránových, které jsou zodpovědné za vstřebávání sodíku za úmyslem vzniku osmotického gradientu. To vede k tvorbě koncentrované moči. Sodík musí být čerpán proti koncentračnímu gradientu (Lawrence et al., 2018; Kardasz, 2015). Do intersticia je aktivně reabsorbováno 20-25 % zfiltrovaného sodíku z tubulu (Lawrence et al., 2018). Nejdůležitější transportéry pro NaCl jsou  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  a  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  nacházející se v tlusté části vzestupné smyčky. Z buňky do intersticia čerpá pumpa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  sodík a tím dochází ke snížení hodnoty koncentrace  $\text{Na}^+$  v buňce (Kardasz, 2015). Kotransportér  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  se nachází v luminální membráně, energie je zajištěná z  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPázy na bazolaterální membráně (Lawrence et al., 2018). Transportér  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  opětovně vstřebává  $\text{Na}^+$  z vnitřní části do buňky. Účinkem těchto dvou transportních principů nastává, že filtrát v tlusté vzestupné Henleově kličce obsahuje malou koncentraci sodíku. Jeho vlastnost je hypotonická, díky malé permeabilitě vody. Velkou koncentrací  $\text{Na}^+$  a hypertonicitu má intersticiium (Kardasz, 2015).



Obrázek 4: **Struktura nefronu**, (1 – Juxtaglomerulární aparát, 2 – vzestupná tenká větev, 3 – spojovací tubulus, 4 – kortikální sběrací kanálek, 5 – vnější dřeňový sběrný kanálek, 6 – vnitřní dřeňový sběrný kanálek, 7 – papilární kanálek, 8 – distální spletitý tubulus, 9 – proximální spletitý tubulus, 10 – ledvinné tělísko obsahující Bowmanovo pouzdro a glomerulus, 11 – proximální rovný tubulus, 12 – tlustá vzestupná větev, 13 – sestupná tenká větev), (upraveno dle Lawrence et al., 2018).

Reabsorpci sodíku inhibují diuretika, například furosemid, bumetanid, torasemid a kyselina etakrynová. Diuretika se napojují na iontové kotransportéry, konkrétně na vazebné místo  $\text{Cl}^-$  a dochází k poklesu gradientu osmotického mezi dřením a kůrou (Lawrence et al., 2018). Tato diuretika inhibují apikální membránový kotransportér  $\text{Na}^+:\text{K}^+:2\text{Cl}^-$  v tlustých vzestupných buňkách raménka. Jak je z obrázku 5 patrné, tak thiazidová diuretika, například bendrofluazid, hydrochlorothiazid inhibují apikální membránové kotransportéry  $\text{Na}^+:\text{Cl}^-$  v raných tubulárních buňkách (Atherton, 2006). Velké dávky diuretika mohou zcela zabránit vstřebávání  $\text{NaCl}$ , a to vede k přechodu zředěné moči. Opětovné vstřebávání  $\text{Na}^+$  je podmíněno zátěží. To znamená čím více sodíkových iontů je do tlustého vzestupného raménka přidáváno, tím více je vstřebáváno. Mezi tenkými sestupnými a vzestupnými větvemi je tvořen gradient osmotického tlaku. Pro vodu je velmi permeabilní tenká sestupná větev s aktivitou  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPázy a iontovou propustností (Lawrence et al., 2018). Tenké sestupné raménko je

pro velkou část rozpuštěných látek poměrně nepropustné, ale 15-25 % přefiltrované tekutiny je opětovně vstřebáváno pomocí vodních kanálů, tzv. aquaporinů (Atherton, 2006).



Obrázek 5: Reabsorpce iontů přes Henleovu kličku a raný distální tubulus, (upraveno dle Atherton, 2006).

Reabsorpce vody z celkového filtrátu v kličce je zhruba 10-15 %. Z nefronu se voda posouvá pasivně prostřednictvím osmózy (Kardasz, 2015). Močovina,  $\text{Cl}^-$  a  $\text{Na}^+$  jsou prostupné v tenkém vzestupném raménku, ale pro vodu není permeabilní kvůli těsným spojením (Lawrence et al., 2018). Tlustá vzestupná větev je relativně nepropustná pro  $\text{H}_2\text{O}$ , avšak dokáže reabsorbovat 20-25 % filtrovaného  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ , a také přibližně 60 %  $\text{Mg}^{2+}$  (Atherton, 2006). V Henleových kličkách močovina proniká po koncentračním gradientu dolů, díky tomu se zvyšuje v tubulární tekutině. Voda je opětovně vstřebávána kortikálním tubulem distálním, a tím se zvyšuje koncentrace močoviny. Na závěr se vylučuje 15 % a pouze 5 % prostupuje do *vasa recta*. Recyklace urey a velmi malá absorpce *vasa recta* je výsledkem zvyšující se

osmolarity, která napomáhá k hypertonicitě. Intersticiální hypertonický gradient je udržován *vasa recta*, tvoří se dvěma způsoby protiproudého množení. *Vasa recta* má skutečnou část průtoku krve ledvinami, a proto nedochází k odstraňování gradientu. Průtok krve kapilárami je pomalý, tudíž dochází k pohybu rozpuštěných látek a vody mezi vnitřní částí a vmezeřenou tkání. Také jsou kapiláry pro NaCl a vodu volně permeabilní. Díky klesající osmolalitě intersticiální tekutiny prostupuje H<sub>2</sub>O a NaCl do sestupného raménka Henleovy kličky (Lawrence et al., 2018). Výsledkem iontových pohybů je vytvoření rozdílu potenciálu transepiteliálního (cca 8 mV). Tento rozdíl podporuje reabsorpci kationtů prostřednictvím paracelulárních drah. Sodíkové ionty se pohybují 50 % transcelulární a také 50 % paracelulární cestou. Paracelulární cestou se opětovně vstřebávají i Ca<sup>2+</sup> a Mg<sup>2+</sup>. Pohyb Ca<sup>2+</sup> pomocí transcelulární cesty má obdobný mechanismus, který je popsán již dříve u proximálního tubulu (Atherton, 2006).

Distální tubulus je navázán na tlustý úsek kličky tvořený přímým úsekem a stočeným kanálkem II. Má délku přibližně 5 mm a skládá se z buněk podobných buňkám proximálního tubulu s malým rozdílem, a to tím, že obsahují méně mikrokvlků. Nefron končí spojovacím segmentem distálního tubulu a následně funkční jednotka prochází do sběracího kanálku dřeně (Čihák, 2013). Distální spletitý tubulus je rozdělen na časnou a pozdní část díky rozdílné struktuře a funkci. Časný tubulus distální umožňuje reabsorpci Na<sup>+</sup> a Cl<sup>-</sup> iontům, jelikož sodík je aktivně opětovně vstřebáván NaCl kotransportérem v lumenální membráně. Pasivní difúzi odchází z buňky chlorid pomocí Cl-kanálů v membráně bazolaterální (Lawrence et al., 2018). Raný tubulus vylučuje K<sup>+</sup> (Kardasz, 2015). Kotransportér se primárně liší od transportéru Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> tlustou vzestupnou větví, poněvadž dopravuje dva ionty. Může být inhibován thiazidovými diuretiky, například chlorothiazid a metolazon. Kotransportér je elektroneutrální. Časný tubulus je nepermeabilní pro H<sub>2</sub>O, dochází k následujícímu ředění tubulární tekutiny z tlusté vzestupné větve. V distálním tubulu se reabsorbuje sodík 3 %, porovnáním s ostatními částmi renálního tubulu. Sodík se opětovně vstřebává prostřednictvím specializovaných epitelových Na<sup>+</sup> kanálů (ENaC). Proniká kanály směrem dolů elektrochemickým gradientem z vnitřní části do tekutiny tubulární, která je vytlačována v bazolaterální membráně aktivitou Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPázy (Lawrence et al., 2018). Pozdní distální tubulus je propustný pro vodu v přítomnosti vasopresinu, a to znamená, že je pasivně reabsorbován (Kardasz, 2015).

Sběrací kanálky (*tubuli colligentes*) jsou široké přibližně 40 μm a začínají v zevní části dřeně. Do všech sběracích kanálků je vedeno 5-10 nefronů. Spojují se v papilární vývody neboli odvodné kanálky ledvin (*ductus papillares*), které jsou rozsáhlé 200-400 μm. Dále pokračují jako *foramina papillaria*, což jsou otvůrky papil. Otvůrky ústí na ledviných papilách, kde

přechází moč do odvodných cest močových začínajících ledvinnými kalichy (Čihák, 2013). Ve sběracím kanálku jsou dva typy buněk. V části kortikální převládají hlavní buňky, které jsou zodpovědné za reabsorpci  $\text{Na}^+$  a sekreci  $\text{K}^+$  iontů. Opětovné vstřebávání sodíku je podporované mineralokortikoidem aldosteronem, což je steroidní hormon vylučovaný kůrou nadledvin (Lawrence et al., 2018). V medulární části převládají buňky vmezeřené a jsou potřebné k okyselení nebo alkalizaci moči. Reabsorpce vody z kanálků je vedena antidiuretickým hormonem. Jedná se o nonapeptid, který je vylučován hypofýzou. Stanovuje konečnou koncentraci a objem moči (Lawrence et al., 2018). Při absenci tohoto hormonu je dřevný sběrací kanálek pro vodu nepropustný a nedochází k reabsorpci vody (Kardasz, 2015). Nedostatek způsobuje onemocnění *diabetes insipidus*, klinicky se projevuje jako polyurie, hypoosmolární moč a polydipsie (Lawrence et al., 2018). Kanálek obsahuje vysokou koncentraci močoviny, protože v distálním tubulu se vstřebává voda a ne močovina. Dochází ke zvýšení tubulární močoviny. Sběrací kanálek se využívá k menším změnám tubulárního filtrátu na finální moč (Kardasz, 2015).

### **3 Regulační mechanismy v ledvině**

Řízení činnosti ledvin je založené na procesech v ledvinných tubulech, a také na ději zvaným hemodynamika. Ta je závislá na průtoku krve ledvinami, fakticky na glomerulech a řečišti podél tubulu. Stálý průtok krve a GFR zajišťuje autonomní nervstvo a autoregulační mechanismy. Autonomní nervstvo má vliv na kontraktilitu cév, konkrétně na přívodní a odvodní klubičkovou tepénku. Pomocí mechanismů autoregulačních reagují tepénky hladkou svalovinou stěn na vnitřní tlak (Čihák, 2013).

#### **3.1 Regulace ledvinných mechanismů**

Činnost ledvin realizují hormony, patří sem například antidiuretický hormon neboli vasopresin a aldosteron. Vasopresin odstraňuje co nejvíce metabolitů při nejmenší ztrátě vody. U distálního tubulu nefronů zvyšuje permeabilitu (Čihák, 2013). Systém renin – angiotensin také reguluje sodík (Suzue et al., 2014). Činnost systému probíhá v juxtaglomerulárním aparátu ledviny a podílí se na ní několik typů buněk. Jsou to juxtaglomerulární buňky, buňky *macula densa* a pólový polštářek. Soubor buněk mesangiového původu je pólový polštářek. Mají nepravidelný hvězdicovitý tvar, pojímají málo organel a výběžky tvoří síť. Funkce polštářků není úplně známa, ale předpokládá se, že působí na kontrakci cév v juxtaglomerulárním aparátu. Juxtaglomerulární buňky jsou velké a mají značné jádro. Jejich cytoplasma obsahuje mitochondrie a densní vesikuly. Vznikají přeměnou buněk hladkého svalstva a jejich stavba odpovídá sekreční funkci. *Macula densa* obsahuje přibližně 40 buněk distálního tubulusu, zahrnuje oválné jádro a mitochondrie. Na povrchu se nacházejí krátké mikrokly. Činnost ledvin také ovlivňují látky peptidové povahy, natriuretické faktory a endotheliny. Konkrétně endotheliny ovlivňují cévy ledvin, arterioly glomerulů a tubuly nefronů. Vznikají v endothelu cév (Čihák, 2013).

Důležité je ještě zmínit systém kallikrein-kinin (KKS), který působí na přívodní a odvodní klubičkovou tepénku. V distálním tubulu vznikají kallikreiny, což jsou proteolytické enzymy (Čihák, 2013). Také figurují v plasmě a tkáních, zejména ve střevech, ledvinách nebo slinivce břišní (Hillmeister, 2012). Dilataci působí na elektrolytovou a vodní homeostázu (Čihák, 2013). KKS štěpí kininogen kvůli uvolnění kininů, nejznámějším je nonapeptidový bradykinin, který stahuje svaly a řídí krevní tlak. Kinin účinkuje pomocí membránových receptorů, bradykininového B1R a B2R. Pokles hladiny bradykininu směřuje k hypertenzi. Průtok krve ledvinami může stupňovat bradykinin, při tom nedochází k zřetelné změně GFR. KKS je usměrňován složkami imunitní odpovědi vrozené a považuje se za regulátor



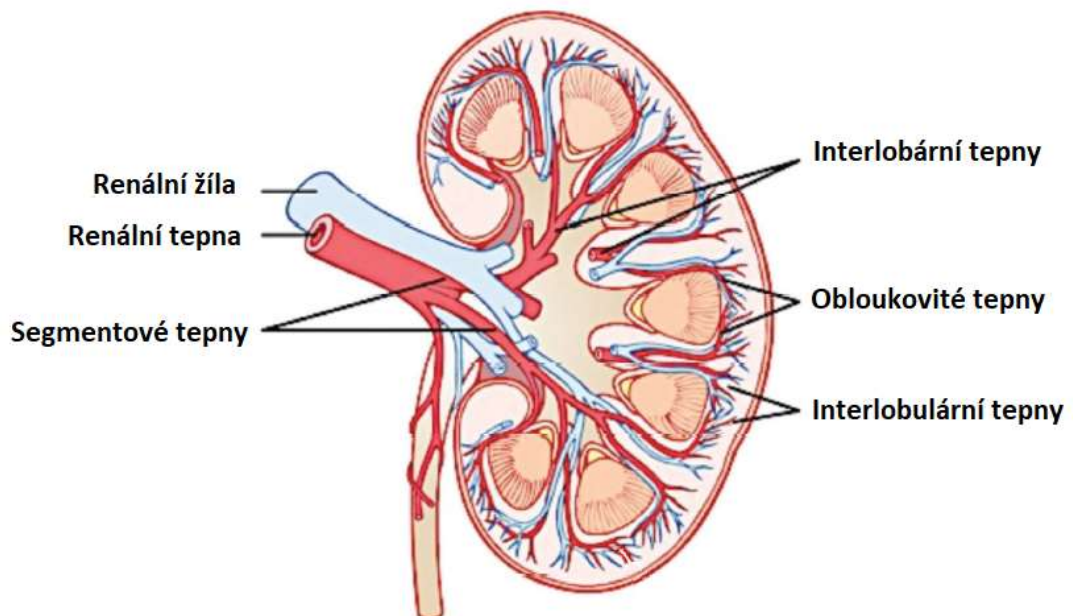
zánětlivých procesů. Primárně působí v oblasti hemostázy, dále ovlivňují vaskulární tonus, a také se podílejí na aktivaci komplementu. KKS může být stimulován na vnější straně buněk endoteliálních současně s koagulační kaskádou (Hillmeister, 2012). Výzkum systému odhalil, že bradykininový receptor B1R by mohl mít terapeutický účinek na aterosklerózu a onemocnění ledvin (Hillmeister, 2012; Merino et al., 2009).

### 3.2 Průtok krve ledvinami

Ledviny i přes svojí menší velikost dostávají významný díl srdečního výdeje. Krev přichází do ledvin ledvinnou tepnou (Sgouralis et al., 2015). Na úseku prvního a druhého bederního obratle odcházejí z břišní aorty tepny ledvinné. Levá renální tepna (*arteria renalis sinistra*) je kratší a blíže k srdci než pravá ledvinná tepna (*arteria renalis dextra*). Postupuje horizontálně a lehce dozadu k dosažení levé ledviny. Delší pravá tepna prochází za dolní dutou žílou do pravé ledviny (Wood et al., 2016; Čihák, 2013). Do náležité nadledviny vede první větve renální tepny (*ramus anterior*), také přináší větve do ledvinné pánve a horní části močovodu. Zadní větve (*ramus posterior*) je vedena za ledvinnou pánvičkou pro zadní segment ledviny (Moinuddin et al., 2015; Čihák, 2013). Na pět segmentovaných tepen se rozděluje primární renální tepna, konkrétně na čtyři přední a jednu zadní. Přední segmenty se ještě dělí na zadní, dolní, hrotovou, střední a horní část (Wood et al., 2016). Segmenty ledviny utvářejí úseky tkáně. Primární hilové větve zásobují každý úsek. Segmenty mají danou hranici a jejich tepny jsou nejspíš konečné (Čihák, 2013). Existuje avaskulární rovina, což je relativní nedostatek krevních cév na zadním a bočním dílu ledviny, nazývá se Brödelova nekrvavá linie (Moinuddin et al., 2015). Tuto linii přestupuje sled tepenných větví, takže se nemůže považovat za zcela avaskulární (Čihák, 2013).

Lobární arterie jsou prvotní větve ze segmentovaných tepen, všechny se dělí při vstupu do tkáně na 2-3 interlobární tepny (*arteriae interlobares*), viz obrázek 6. Tyto tepny se větví na dvě obloukovité tepny (*arteriae arcuatae*) (Čihák, 2013). Vznikají z nich aferentní tepénky (*afferent arteriole*), které se rozdělují do glomerulárních kapilár. Následně se opět propojují a vytvářejí se eferentní tepénky (Moinuddin et al., 2015). Tepénky se změny v síť peritubulárních kapilár, dochází ke sloučení a utvoření přibližně šesti žil. Ty se později sjednotí v renální žílu (Moinuddin et al., 2015). Tepny odráží venózní drenáž, žíly lobární (lalokové) a interlobární (mezilalokové) se propojují v segmentované žilky. Pravá žíla ledvinná pokračuje do dolní duté žíly, je kratší než levá žíla. Ta také postupuje do dolní duté žíly (Wood et al., 2016). Žíly ve srovnání s koncovými tepnami z každého segmentu spolu dokáží komunikovat (Moinuddin et al., 2015).

Průtok krve je dán pomocí zákona Poiseuille, a ten zní  $\Delta P = QR$ . Hodnota P je označována jako pokles tlaku podél cévy, Q značí objemový průtok a vaskulární rezistence je faktor R. Renální autoregulace je jev umožněný hlavně dvěma mechanismy, myogenní odpovědí a tubuloglomerulární zpětnou vazbou (TGF). Chloridy v tekutině, které ústí k distálnímu nefronu a fluktuování pufrů aktivuje TGF, což je pro ledviny negativní zpětná vazba. Koncentrace chloridů je dána souborem buněk, který se nazývá *macula densa*. Aferentní stěny tepének jsou tvořeny hladkými svaly, které reagují na vrůstající tlak pomocí vasokonstrikce. Naopak na klesající tlak reagují vasodilatací. Tento děj se objevuje skoro u každých koncových cév organismu. Myogenní odpověď a TGF zachovávají konstantní rychlost glomerulární filtrace pouze s jedním nefronem (SNGFR) (Sgouralis et al., 2015).



Obrázek 6: Cévní zásobení ledvin a nadledvin, (upraveno dle Chade, 2013).

### 3.3 Glomerulární filtrace

Hodnota GFR se využívá k hodnocení správné funkce ledvin, měří se nepřímo pomocí clearance. Je taktéž důležitým prekurzorem progresu a vývoje onemocnění ledvin nebo umožňuje patřičně dávkovat léky vylučované ledvinami. Veličina clearance je popisována jako ekvivalentní objem plasmy. Látka musí být zcela odstraněna, aby se mohla vzít v úvahu její rychlost eliminování močí za jednotku času. Výpočet je založený na dělení rychlosti odstranění látky její plasmatickou koncentrací (viz vzorec 1). Koncentrace látky  $x$  se značí v moči a plasmě hodnotami  $U_x$  a  $P_x$ . Rychlost toku moči uvažujeme jako  $V$ . Pokud daná látka je volně filtrovaná, není opětovně vstřebávána a neváže se na bílkoviny. Jestliže ledvinami není odstraňována nebo metabolizována, tak poté platí  $C_x = GFR$ . Clearance má vyjádření v mililitrech za minutu a vztahuje se na standardní povrch dospělého těla, což odpovídá  $1,73 \text{ m}^2$ . Tato aplikace poskytuje srovnání s normálními hodnotami GFR pro dospělého člověka. Hmotnost ledvin by byla nejlepším vztaženým standardem, protože má neměnný vztah k povrchu těla, ale to nelze v klinické praxi využít. Normální hodnoty GFR pro předčasně narozené děti ve věku 1,5-4 měsíce jsou  $67,4 \pm 16,6 \text{ ml/min}$  na  $1,73 \text{ m}^2$ , pro děti v období 1-3 dnů po narození to je  $20,8 \pm 5 \text{ ml/min}$ . U dětí ve stáří 9–10 let se udává  $110 \pm 21,6 \text{ ml/min}$  a mladí dospělí ve věku 16-34 let mají hodnotu GFR  $112 \pm 13 \text{ ml/min}$ . (Schwartz et al., 2007).

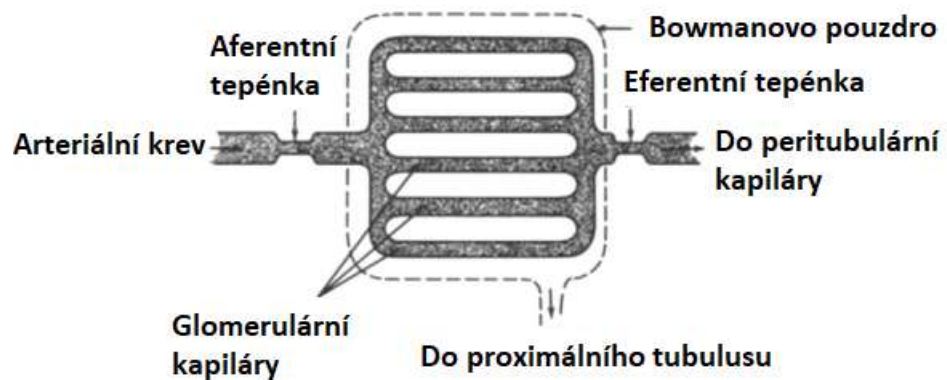
$$C_x = \frac{U_x \cdot V}{P_x}$$

Vzorec 1: Výpočet clearance, (upraveno dle Schwartz et al., 2007).

Nejpřesnější měřítka GFR jsou metody, kde se upotřebí clearance jednou injekcí plasmy. Využívají se různé techniky měření, například clearance inulinu, ale ta se špatně posuzuje. Srovnatelný s inulinem je exogenní marker iohexol, který se stanovuje pomocí vysoce účinné kapalinové chromatografie. Pro vyhodnocení se také často aplikuje endogenní clearance kreatininu (CrCl), nicméně jeho sekrece falešně zvyšuje GFR. Při snížení hodnoty GFR by mohl být citlivější marker cystein C než kreatinin, ale k tomu jsou potřebné další studie. Cystein C je strukturálně malý protein (Schwartz et al., 2007).

Filtrace tekutiny a menších rozpuštěných látek zprostředkovávají stěny kapiláry. Také znemožňují průchod krevních buněk a větších bílkovin. Filtrát se dostane do proximálního tubulu. Objem filtrované plasmy za jednotku času je dán SNGFR, který je významným faktorem pro správnou funkci ledvin (Sgouralis et al., 2015). GRF je dáno dvěma faktory

SNGFR a počtem filtračních nefronů (Schwartz et al., 2007). Matematické znázornění GFR se využívá pro pochopení vztahu mezi hemodynamikou ledvin a SNGFR. V matematických modelech se GFR znázorňuje sítí kapilár, představuje řadu stejných trubic paralelně připojených i přes jejich opravdovou krouvitost. Starlingové síly vznikají mezi kapilárou a okolním prostorem, pobízejí filtraci kolem tubulů. Na obrázku 7 je popsán GFR model (Sgouralis et al., 2015).



Obrázek 7: **Glomerulární filtrační model**, (upraveno dle Sgouralis et al., 2015).

## **4 Kontrastní látky**

Kontrastní látky jsou definovány jako léky na předpis podle pokynů *Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv* (FDA), které závisí na nových postupech v podávání medikamentů, a taktéž podléhají průzkumům nových léků. Všechny substance na předpis jsou sledovány z pohledu vhodnosti (Widmark, 2007). Primárně vznikly za účelem zlepšení zobrazovacích lékařských vyšetření, a to konkrétně kvůli zesílení kontrastu jemných strukturálních změn v lidském těle (Zhang et al., 2020). Kontrastní látky se používají v praxi například pro vyšetření močového měchýře (cystografie), močové trubice a močového měchýře (cystoureografie). V neposlední řadě k rentgenovému kontrastnímu prozkoumání ledvinné pánvičky a močovodu (pyelografie). Dále se užívají k vyšetření tvaru, průchodnosti dělohy a vejcovodů, což se nazývá hysterosalpingografie (Widmark, 2007).

Zejména se využívají dva typy látek, pro rentgenové zobrazení se aplikují kontrastní látky na bázi jódu. Druhý typ látek využívající se k vizualizacím jsou na základě gadolinia. Používají se ve spojení s magnetickou rezonancí (Zhang et al., 2020). Dále jsou rozčleněny do tří skupin podle vztahu osmolality ke krvi. První skupinou jsou vysokoosmolární kontrastní látky (HOCM), mají 5x-8x větší osmolalitu než krev. Nízkoosmolární látky jsou další kategorií, které odpovídají 2x-3x vyšší osmolaritě oproti krvi. Neiontově nízkoosmolární jódové kontrastní látky se označují zkratkou LOCM. Poslední třída isoosmolárních látek má stejnou hodnotu osmolality jako krev (Katzberg et al., 2006; Widmark, 2007). Ve vývoji jódových kontrastních látek (CM) bylo důležité odstranění centrální nervové toxicity, a taktéž systémové soustavy (Katzberg et al., 2006). Zásadou vnitřní toxicity těchto látek mohou nastat nežádoucí účinky při jejich podání, včetně kontrastní nefropatie (CIN) (Zhang et al., 2020).

CM mají značnou škálu využití, například v intervenční terapii a radiační diagnostice. Výskyt CIN vzrůstá s jejich častým uplatněním (Zhang et al., 2020). Ukázalo se, že díky vzrůstu viskozity dochází k poklesu napětí kyslíku ve dřeni ledvin, a taktéž k úpadku rychlosti SNGFR, v porovnání s látkami HOCM nebo LOCM. Tyto vlastnosti věnují pozornost následujícímu vývoji CM na kompaktní neiontové dimery s menší viskozitou (Katzberg et al., 2006). LOCM látky mají nižší nebezpečí CIN než HOCM (Widmark, 2007). Existuje alternativa pro CM, a tím je oxid uhličitý. Využívá se u pacientů s vysokým rizikem vývoje CIN nebo pro osoby trpícími alergiemi na kontrastní látky. Byla ale zjištěna potenciální neurotoxicita CO<sub>2</sub> při používání v koronární arteriografii. I když bylo ověřováno velké množství jiných možností pro náhradu CM, pouze některé látky měly srovnatelné přínosy v prevenci CIN (Zhang et al., 2020).

Ledvinné selhání je způsobeno při rozvoji onemocnění CIN, z tohoto důvodu je velmi důležité provádět před podáním kontrastu právě screening renálních funkcí. Nebezpečí CIN se zjišťuje pomocí filtračního markeru sérového kreatininu (SCr), který lze využít k ověření funkce ledvin. Pomocí vzorce CKD-EPI nebo Schwartzovy formule se vypočítává odhadovaná rychlost GFR před aplikováním CM. Evropská komise pro urogenitální radiologii, konkrétně *Výbor pro kontrastní bezpečnost*, zavedl instrukce pro preventivní kroky. Ochranné opatření by mělo být u pacientů s odhadovanou rychlostí GFR menší než 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> před intraarteriální aplikací kontrastu s expozicí ledvin při prvním průchodu látky. Rovněž i u lidí s odhadovanou rychlostí GFR pod hodnotu 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> před intraarteriálním a intravenózním podáním kontrastního média s expozicí ledvin při druhém průchodu substance. K rozvoji modelů pro klinické využití a rozhodnutí o prevenci CIN jsou potřebné další studie (Zhang et al., 2020).

#### 4.1 Druhy kontrastních látek

Mezi nejvíce předepisované léky v moderní medicíně patří CM, v roce 2003 se celosvětově podalo zhruba 80 milionů dávek, což odpovídá přibližnému množství 8 milionů litrů. CM jsou rozděleny na iontové a neiontové látky nebo také monomery (jeden benzenový kruh) a dimery (dva benzenové kruhy). Média iontová disociují ve vodě. Ionizující karboxylová skupina a kation (sodík nebo megluminum) jsou obsaženy v jódovaném benzenovém kruhu, což je základní stavební kámen CM. (Katzberg et al., 2006; Widmark, 2007). Postranní řetězce jsou změněné pomocí molekul nebo hydroxylových skupin určujících vlastnosti látek (Widmark, 2007). Útlum rentgenových paprsků vystihuje termín, který popisuje vztah mezi osmotickým a zobrazovacím účinkem média. To je poměr atomů jódu k částicím CM roztoku, z vyššího množství jódu vyplývá lepší opacifikace (zastínění). Naopak menší poměr partikulí kontrastní látky uvádí osmotický účinek. HOCM mají poměr 1,5 a látky s hodnotou poměru 3 jsou kategorie LOCM. V neposlední řadě isoosmolární CM vykazují hodnotu 6 (Katzberg et al., 2006).

Mezi obecné vlastnosti CM, mající biologické důsledky patří osmolalita a hydrofilní viskozita. Dále struktura chemická a ionicita (Katzberg et al., 2006). Ionicita je významný znak pro látky obsahující jód. Tyto sloučeniny se člení na neiontové a iontové. V roztoku se disociují látky iontové, které mají vysokou osmolalitu. Rentgenkontrastní část molekuly je anion, osmoticky aktivní je anion i kation. Látky neiontové jsou hydrofilní a nerozkládají se v roztoku. Díky menšímu množství částic mají nižší osmolalitu. Dále vykazují sníženou vazbu na tkáň a bílkoviny. Mají nižší propustnost buněčnými membránami proti iontovým sloučeninám.

Na rychlost intravaskulárního podání má vliv viskozita, zaručí postačující obsah jódu pro optimalizaci zobrazení. Pokles viskozity a vyšší rychlost vstříkávání ovlivňuje ohřátí kontrastní látky na tělesnou teplotu, zesílení průtoku zintenzivní škodlivé reakce. Velké množství jódu a malé protékání může způsobit vysoce koncentrované látky jako alternativu (Widmark, 2007).

CM jsou obvykle členěné na základě osmolality, která je charakterizována množstvím osmoticky aktivních partikulí na 1 kg rozpouštědla. Dále se stanovuje počet částic v roztoku, a taktéž velikost CM molekuly. První generace CM byly monomery iontové, ve kterých byla karboxylová iontová skupina navázána k benzenovému kruhu, kde se nacházel jód. U kategorie HOCM se na 3 atomy jódu vyskytují v roztoku 2 osmoticky aktivní částice. Osmolalita pro látky HOCM je 1500-1800 mOsm/kg (Katzberg et al., 2006). Druhá generace LOCM vznikla kvůli problémům spojeným s první kategorií kontrastních látek (Widmark, 2007). Jsou rozděleny na dimery iontové a neiontové monomery, pyšní se zhruba polovinou osmolality HOCM. Monomerům neiontovým schází skupina karboxylová, tudíž vždy pro 3 atomy jódu se v roztoku nalézá pouze 1 osmoticky aktivní částice. Koncentrace jódu se pohybuje okolo 300-370 mg/ml a osmolalita kolem 600-700 mOsm/kg. Třetí generací CM jsou isoosmolární dimery, sestávající ze 2 molekul CM spojených postranním řetězcem. Jejich viskozita je větší na rozdíl od předchozí kategorie. Pro jakoukoliv partikuli roztok obsahuje 6 atomů jódu (Katzberg et al., 2006). Tato skupina obsahuje přibližně 300 mOsm/kg. Kontrastní látku isoosmolární je dobré využít tam, kde se nachází endotel vnímavý na osmolalitu, jedná se o mozek, ledviny a srdce (Widmark, 2007). Tyto sloučeniny působí méně na hematoencefalickou bariéru oproti LOCM, což naznačují studie (Widmark, 2007; Lin et al., 2007). Taktéž na rytmus a funkci srdce. Nejméně nefrotoxicky působící jsou látky neiontové isoosmolární kontrastní, a taktéž jsou lépe snášeny jící pro pacienty při intravenózním podání (Widmark, 2007).

Klinicky se využívá nová generace LOCM, která zahrnuje dle tabulky 1 a tabulky 2 iohexol, iopamidol, iopromid a ioversol. Dále ioxilan, iobitridol, ioversol, iomeprol a iopromid (Katzberg et al., 2006). Mezi rentgenkontrastní látky patří síran barnatý a jódový kontrast. Síran barnatý je podáván orálním nebo rektálním způsobem. Používá se pro zobrazení gastrointestinálního traktu, při aplikaci se na rentgenovém filmu odhalí bílá barva. Vznikne vizuální kontrast mezi tkáněmi a orgány. Hodnota síranu barnatého nezávisí na jeho farmakologickém působení, ale na jeho normálním kontrastním rentgenovém charakteru. Organické jódované látky se podávají různými způsoby. Například rektálně, intravenózně,

intrasplenicky, orálně, intravertebrálně a intravezikulárně. FDA schválila intratekální podání jódové sloučeniny iohexolu (Widmark, 2007).

Tabulka 1: Klasifikace jódovaných kontrastních látek, (upraveno dle Mathur et al., 2016).

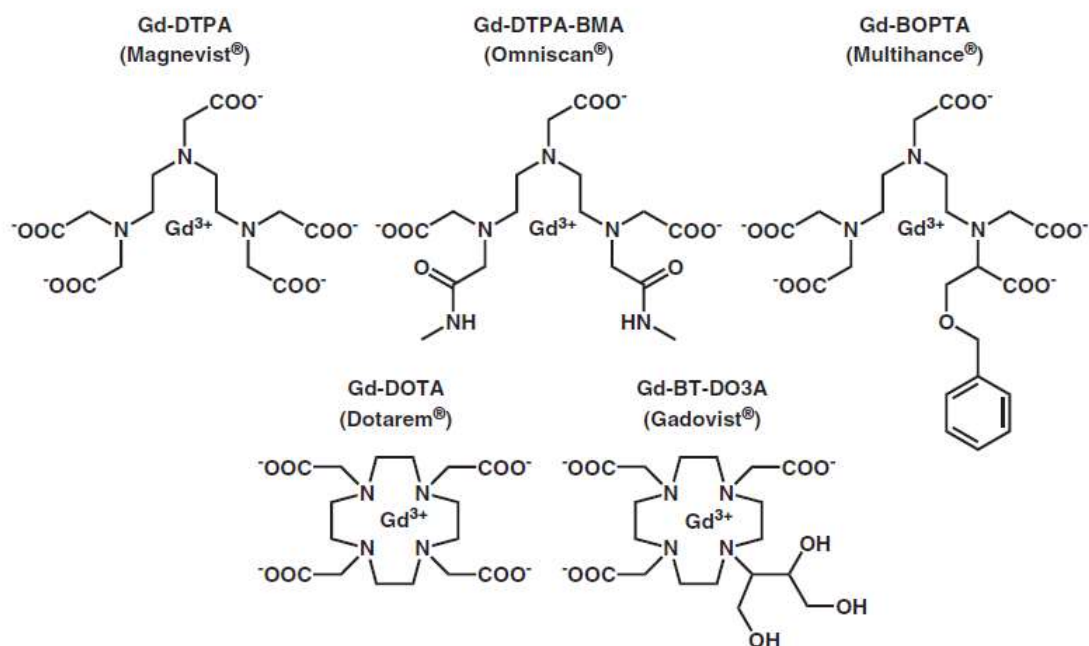
| Třída | Druhé jméno  | Jméno značky        | Struktura | Náboj     |
|-------|--------------|---------------------|-----------|-----------|
| HOVM  | Diatrizoát   | Renografin, Hypaque | Monomer   | Iontový   |
|       | Amidotrizoát | Urografin           | Monomer   | Iontový   |
|       | Iothalamát   | Conray              | Monomer   | Iontový   |
|       | Ioxithalamát | Telebrix            | Monomer   | Iontový   |
| LOVM  | Ioxaglát     | Hexabrix            | Dimer     | Iontový   |
|       | Iopamidol    | Iopamiro, Isovue    | Monomer   | Neiontový |
|       | Iohexol      | Omnipaque           | Monomer   | Neiontový |
|       | Iomeprol     | Iomeron, Imeron     | Monomer   | Neiontový |
|       | Iopentol     | Imagopaque          | Monomer   | Neiontový |
|       | Ioxilan      | Oxilan              | Monomer   | Neiontový |
|       | Ioversol     | Optiray             | Monomer   | Neiontový |
|       | Iopromid     | Ultravist           | Dimer     | Neiontový |
| IOVM  | Iotrolan     | Isovist             | Dimer     | Neiontový |
|       | Jodixanol    | Visipaque           | Dimer     | Neiontový |

Tabulka 2: Klasifikace kontrastních látek na bázi gadolinia, (upraveno dle Mathur et al., 2016).

| Druhé jméno             | Jméno značky                               | Třída         | Náboj     |
|-------------------------|--|---------------|-----------|
| Gadodiamid              | Omniscan-GE Healthcare                     | Lineární      | Neiontový |
| Gadopentetát dimeglumin | Magnevist-Bayer Healthcare Pharmaceuticals | Lineární      | Iontový   |
| Gadoversetamid          | OptiMARK-Covidien                          | Lineární      | Neiontový |
| Gadobenát dimeglumin    | MultiHance-Bracco Diagnostics              | Lineární      | Iontový   |
| Gadobutrol              | Gadavist-Bayer HealthCare Pharmaceuticals  | Makrocyclická | Neiontový |
| Gadoterát meglumin      | Dotarem-Guerbet                            | Makrocyclická | Iontový   |
| Gadoteridol             | ProHance-Bracco Diagnostics                | Makrocyclická | Neiontový |
| Gadofosveset trisodný   | Ablavar-Lantheus Medical Imaging           | Lineární      | Iontový   |
| Gadoxetát disodný       | Eovist-Bayer HealthCare Pharmaceuticals    | Lineární      | Iontový   |

Pro magnetickou rezonanci (MR) se používají tato činidla: gadopentetát dimeglumin, neiontový gadoteridol Gd-HP-D0TA, neiontový gadodiamid Gd-DTPA-GMA, gadobenát dimeglumin (Gd-BOPTA), neiontový gadoversetamid (viz obrázek 8). Dále se využívají pro zobrazení paramagnetické látky, což je neiontový oxid železo-železitý ferumoxsil a neiontový oxid železo-železitý ferumoxid. Skoro všechny se podávají intravenózně (Widmark, 2007).





Obrázek 8: Strukturální vzorce kontrastních látek založených na gadoliniu, (upraveno dle Birka et al., 2013).

## 4.2 Vývoj a využití kontrastních látek

Léky spojené s vizualizací se využívají primárně ke zdokonalení zobrazení rentgenových snímků počítačové tomografie (CT) a MR. Záření rentgenové prostupuje lehce kromě kostí skoro všemi tělesnými tkáněmi (Widmark, 2007). CM se využívají k vytvoření rozdílu rentgenového útlumu v tkáních, kvůli zlepšení vizualizace chorobných procesů. CM nemají žádné terapeutické efekty, vzorový prostředek by měl dávat kvalitu bez negativního působení (Katzberg et al., 2006). MR se využívá hlavně díky neinvazivnímu vyšetření a normálnímu zobrazení tkáně. Požaduje malé dávky, 15-20 ml pro látky využívané pomocí MR oproti jódovaným látkám, jejichž objem činí 150 ml. Látky na základě gadolinia skýtají lepší zobrazení obměnou magnetických znaků nedalekých vodíkových jader. Jódované látky poskytují kontrast díky znakům rentgenkontrastním. Činidla gadoliniová jsou komplex obsahující paramagnetický ion a chelatační činidlo (gadolinium 3+). Tyto komplexy po vystavení magnetickému poli způsobují magnetismus díky nepárovým elektronům. V důsledku hromadění látek gadolinia se zvyšuje intenzita signálu tkání. Preparáty na základě gadolinia neprostupují přes hematoencefalickou bariéru, primárně jsou vylučovány ledvinami (Widmark, 2007).

Orální podání rentgenkontrastního činidla se využívá pro vyšetření jícnu, proximálního tenkého střeva a žaludku. Hodnocení tlustého střeva se provádí rektálně, vysoká osmolalita způsobuje lehké projímavé působení. Intravenózní podání se využívá v angiokardiografii,

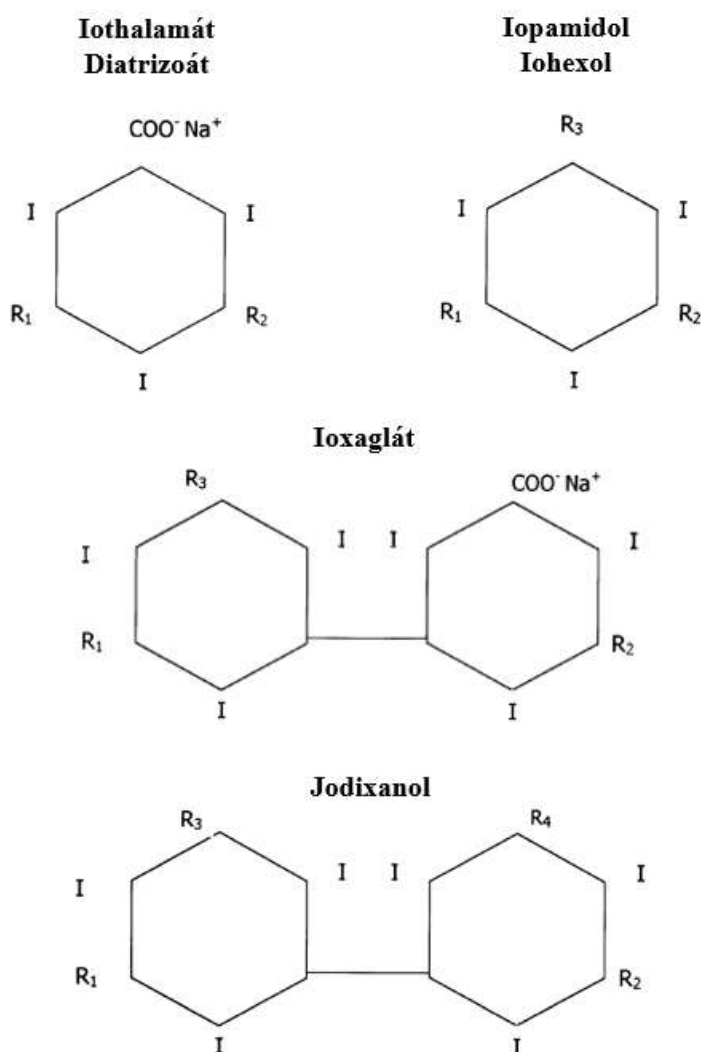
selektivní renální arteriografii, aortografii a vylučovací urografii. V neposlední řadě také při vzrůstu kontrastu u vizualizace CT hlavy a těla, renální nebo centrální venografii. Při klasifikaci močového měchýře nebo u rentgenového znázornění děložní dutiny a vejcovodů (hysterosalpingografie) se využívá instilace intravezikální. Diatrizoát megluminum se používá při vyšetření meziobratlové ploténky a sleziny (Widmark, 2007).

Se způsobem podání souvisí rovněž čas maximálního zakalení. Nejlépe vyhovující zakalení je podmíněné objemu moči v močových cestách, výsledné koncentraci jódu v moči a GFR. Renální parenchym s ledvinovou kůrou je v urografii patrný pouze jednu minutu. Pacienti s běžnou funkcí ledvin eliminují 95-100 % intravenózních látek ledvinami, 1-2 % se odstraňují pomocí eliminace biliární a nejspíš také střevní sliznicí. Během 48 hodin se nalézá ve stolici přibližně 20 % dávky u osob s poškozenou funkcí ledvin. Poločas u nemocných jedinců s poruchou ledvin je 20-140 hodin, na rozdíl od normální funkce, která činí 30-60 minut. Může také dojít k absorbování menšího množství močovým měchýřem (Widmark, 2007).

Rentgenové paprsky CM jsou založené na principu trijódovaného benzenového kruhu, prvním kontrastním médiem trijódovaným pro klinické použití je acetrizoát. Modifikací acetrizoátu lze poukázat na zlepšení účinnosti, a taktéž bezpečnosti. Přítomnost atomu vodíku na benzenovém kruhu trijódovaném je prvním případem, který skýtá lepší vazbu na protein, než kdyby byl atom vodíku pouze substituován. Pokud došlo k výměně nesubstituovaného vodíku acetrizoátu v diatrizoátech za jinou jednotku, nastává vzestup biologické tolerance. K poklesu toxicity vede snížení osmototoxicity i ionicity, pomocí substituce ionizující karboxylové skupiny hydrofilními strukturami. Nastává navázání na benzenový kruh kvůli vzniku nedisociačních molekul kontrastního média, které nejsou ve vodě rozpustné. První neiontový monomer byl metrizamid (Katzberg et al., 2006).

Ioxaglát byl prvním LOCM v klinickém využití, jedná se o iontové a dimerové činidlo. U novějších LOCM jsou střední dávky letální a nachází se vyšší subarachnoidální toxicita než u metrizamidu (Katzberg et al., 2006). Činidla jodixanol a iotrolan se považují za aplikaci principů k vzrůstu hydrofilnosti, poklesu osmototoxicity, odstranění ionicity, a také k přírůstku množství atomů jódu na danou molekulu (Katzberg et al., 2006). Podle obrázku 9 je jodixanol neiontový isoosmolární dimer vykazující hydrofilní znaky. Vykazuje se lepší molekulární strukturou oproti první kategorii kontrastních látek. Isoosmolární látka je příznivější pro pacienty, kteří jsou vystaveni poruchám kardiovaskulárního a centrálního nervového systému, nebo taktéž ledvin. Kvůli velkým nákladům se využívá u lidí s velkým rizikem nefrotoxicity způsobené kontrastem (Widmark, 2007). Srdeční a nervová tolerance se

zdokonaluje přidáním iontů vápníku do roztoku monomeru neiontového. V důsledku rizika fibrilace ventrikulární a srdeční kontraktility se zmenšují účinky CM, a to pomocí slučování vápníku a sodíku (Katzberg et al., 2006).



Obrázek 9: **Strukturální vzorce jódových kontrastních látek**, (R1-R4 se využívá k označení uhlovodíků s krátkým řetězcem), (upraveno dle Gill, 2006).

V klinickém využití se bere v úvahu, že rychlost proudění v menších cévách může být snížena kvůli zvýšení viskozity a značné velikosti molekul. Všechna činidla mají malou rozpustnost v tucích. Dále velmi nízkou chemickou aktivitu s tekutinami tělními a poměrně nevelkou molekulovou hmotnost. Mezi osmotická diuretika patří isoosmolární CM, ostatní látky jsou ve třídě extracelulárních stopovacích látek. Mezi účinky CM díky vzrůstu osmolality patří vyšší hodnota objemu plasmy, pokles hematokritu, vzrůst průtoku krve a snížení

systemového krevního tlaku. V neposlední řadě dochází k poklesu hodnoty periferního vaskulárního odporu. Dopadem osmotického působení je přechodný pokles GFR (Katzberg et al., 2006).

### 4.3 Nežádoucí účinky

Mezi rizikové vlivy náleží alergie, astma, předchozí interakce s látkou kontrastní, a taktéž porucha ledvin. HOCM vykazují mnoho nežádoucích účinků, jestliže jsou podány intravaskulárním způsobem, kvůli biologickému působení velké hodnoty osmolality. Vzhledem k tomu se tyto látky přestaly rutinně používat až na některé medikamenty, které mají užití u retrográdních urologických a gastrointestinálních úkonů. HOCM vykazují nevolnost, zvracení a bolest při injekci více než u 10 % pacientů. Méně než u 2 % osob se projevuje edém, renální dysfunkce, hypotenzní šok a bronchospasmus. Závažné a velmi těžké reakce se mohou objevit do 20 minut po podání látky. Po aplikaci síranu barnatého mohou nastat křeče, nevolnost, a také zvracení. Jsou to ale ojedinělé nežádoucí účinky a samovolně časem odezní. (Widmark, 2007).

Iontové HOCM mají ve srovnání s neiontovými LOCM sklon k nežádoucím hemodynamickým vlivům, konkrétně u pacientů s nemocí koronárních tepen. V důsledku vzrůstu ionicity může dojít k nepříznivému působení na srdeční rytmus a funkci. Po podání většího množství kontrastní osmolární látky mohou pacienti vnímat pocity bolesti a celkového přehřátí či návaly tepla. Pokud se aplikuje isoosmotická látka dochází ke snížení škodlivých účinků také u lidí s defektem srdeční funkce. V důsledku vysokého osmolárního zatížení mohou nastat špatné vlivy na červené krvinky. Dochází k odčerpávání vody z krvinek, následně pokračuje deformace a výsledkem je tuhá buňka vstupující do kapilárních lůžek. Objevuje se trombóza, ischemie mozku nebo srdce. U žen ve fertilním věku by se mělo zvážit podání kontrastních látek kvůli případnému riziku pro plod. Není vhodná kontrastní radiografie břicha z důsledku nebezpečí ozáření plodu. Výhradně malé množství CM je pomocí perorálního a rektálního způsobu podání vstřebáno matkou, 1 % je eliminováno do mateřského mléka, z toho absorbuje 2 % dítě (Widmark, 2007).

V 80. letech u skupiny LOCM byla majoritní část nežádoucích účinků poměrně malá a nebyla tak potřeba lékařská péče. U neiontově monomerních CM můžou nastat těžké, až život ohrožující stavy, přibližně u 1 z 10 000 pacientů. Úmrtnost je u 1 ze 170 000 osob (Katzberg et al., 2006). Většina kontrastních látek radiologických je neurotoxická. Pokud dojde ke špatnému podání iontových kontrastních látek, mohou nastat významné nežádoucí účinky. Konkrétně smrt, hypertermie, křeče, paralýza, akutní selhání ledvin, mozkové krvácení, otok

mozku, zástava srdce, rhabdomyolýza, a také záchvaty. Bezprostředním zareagováním na danou chybu lze snížit předpokládanou újmu na zdraví nebo případnou smrt pacienta. Nejčastěji se nežádoucí účinky kontrastních látek vyskytují u angiokardiografie (Widmark, 2007).

Účinky CM se dělí na nonanafylaktoidní, anafylaktoidní a opožděné. Mezi nonanafylaktoidní působení se zařazuje nevolnost, bolest hlavy, závratě, průjem a zvracení. Tyto reakce většinou samovolně zmizí. Například megluminová sůl není tolik toxická, ale používá se kombinace dvou diatrizoátových sloučenin (megluminová a sodná sůl), aby se našla střední cesta mezi viskozitou a toxicitou. Do kardiovaskulárních nepříznivých účinků patří angina pectoris, arytmie a hypotenze. Gadolinium je nefrotoxické stejně jako CM, riziko nefropatie je ovšem velmi nízké při podání standardní dávky 0,1 mmol/kg. Celkové osmotické zatížení a nebezpečí pro pacienta je vyšší, když je využita dávka větší, což odpovídá hodnotě 0,3 mmol/kg (Widmark, 2007).

## **5 Kontrastní nefropatie a patologie ledvin**

Jedná se o patologický stav, který nastává do 48 hodin po aplikaci kontrastní látky na bázi jódu. Dochází k vzrůstu úrovně SCr více než o 44,2  $\mu\text{mol/l}$  nebo o 25 % vůči původní hodnotě (Zhang et al., 2020). Formulace CIN není jednoznačná, výzkumy mají odlišná měřítka, a tím dochází k těžšímu srovnání účinků. Taktéž nastává přítěž v některých studiích při vzrůstající koncentraci SCr, která je určena v časovém rozpětí pár dní. Hladina by měla být vytyčena k dané chvíli (Svoboda, 2007). V souvislosti s rizikovými faktory (RF) jedince, objemem média, chemickými a fyzikálními znaky intravaskulárního kontrastu, prevencí před léčením, se odlišuje prevalence onemocnění CIN (Cicin et al., 2013).

Třetí nejčastější důvod, který způsobuje renální insuficienci v průběhu pobytu pacienta v nemocnici je CIN. U rizikových jedinců figuruje CIN ve 14,5-55 % případech, na rozdíl u zdravých pacientů se vyskytuje po aplikaci CM intraarteriálním způsobem kolem 2-7 %. Správná příprava snižuje potíže u rizikového obyvatelstva přibližně na 20 % a nepoškození lidé mají pokles na 0,6-2,2 %. Záměna činnosti ledvin musela být provedena u 0,3-0,7 % situací. Úmrtnost pacientů na CIN je 20 %, mortalita po provedení koronarografie může být až 35 %. Špatný dlouhotrvající odhad a významnější roční úmrtnost mají lidé s vývojem CIN na rozdíl od pacientů bez vzniku tohoto onemocnění (Svoboda, 2007). CIN se častěji vyskytuje u pacientů po intervenčních a diagnostických vyšetřeních (výskyt cca 3,3 %) a rovněž po katetrizačních srdečních operacích (incidence 18,9 %). Hemodialýzu dlouhodobou nebo krátkodobou potřebuje kolem 1 % pacientů trpících CIN, a to prodlužuje setrvávání poškozených v nemocničním zařízení přibližně o 17 dní (Dorval et al., 2013).

CIN se objevuje po aplikaci CM a považuje se za souhrnnou skupinu akutní insuficience ledvin. O primárních buněčných mechanismech a patofyziologie CIN je objasněno velmi málo informací (Tumlin et al., 2006). Princip působení CIN není zřejmý, ale pravděpodobně za něj zodpovídá sloučení více druhů mechanismů. Mezi ně patří reologické obměny, hypoxie regionální, vznik reaktivních forem kyslíku (ROS) a cytotoxické působení na buňky renálního epitelu. V neposlední řadě aktivace TGF a vrůstající tvorba endotelinu a adenosinu. Mezi primární okolnosti patofyziologie CIN patří toxické působení na buňky tubulární a vlivem kontrastního média vyvolaný pokles ledvinné perfúze. Přímý chorobný vliv kontrastu na buňky tubulární je ovšem diskutabilní (Persson et al., 2005). CM látky způsobují pokles životaschopnosti ledvinných kultivovaných buněk a stanovují jejich apoptózu. Následující toxické efekty zařazují obměnu polaritu buněk tubulárních, narušení  $\text{Ca}^{2+}$  a insuficienci buněčné energie (Tumlin et al., 2006).

Pomocí přítomnosti rizikových faktorů (RF) musíme zjistit úroveň nebezpečí pro pacienta, jestliže nejde stanovit nebo spočítat hodnotu GFR. RF se dělí na dvě skupiny, stálé a dočasné. Stálé neboli nemodifikovatelné se dále člení na možné a jisté. Dočasné RF se mohou označovat také výrazem modifikovatelné nebo korigovatelné. Funkční poškození ledvin patří mezi nejdůležitější RF, vyšší nebezpečí CIN je způsobeno vzrůstající úrovní poruchy funkce orgánu. Rovněž se risk k rozvoji CIN zesiluje větším počtem RF. Jedinec s jedním RF ze skupiny stálých faktorů se považuje již za rizikového. Mezi stálé RF jisté patří vysoký věk (nad 75 let), transplantovaná ledvina, syndrom nefrotický, kardiální selhání, chronická renální insuficience (CHRI) od třetí úrovně a *diabetes mellitus* spojený s CHRI. V neposlední řadě nefrotoxické poruchy ledvin způsobené houbami, těžkými kovy, glykolem nebo rostlinnými toxiny. Ve skupině RF možné nalezneme například HIV nefritidu, obezitu, cirhózu jater, myelom, ledvinu solitární, mužské pohlaví, chemoterapii, nemoc hypertenzní a zákroky opakované v úplné anestezii. V poslední třídě RF dočasné je uvedená dehydratace, stavy šokové, anemie, nefrotické léky (např. antibiotika, antivirotika, diuretika, chemoterapeutika a antidepresiva), hyponatremie, hypoxie, typ a objem CM, vyšetření opakované s CM, hypalbuminemie a pokles plasmatického objemu (Svoboda, 2007).

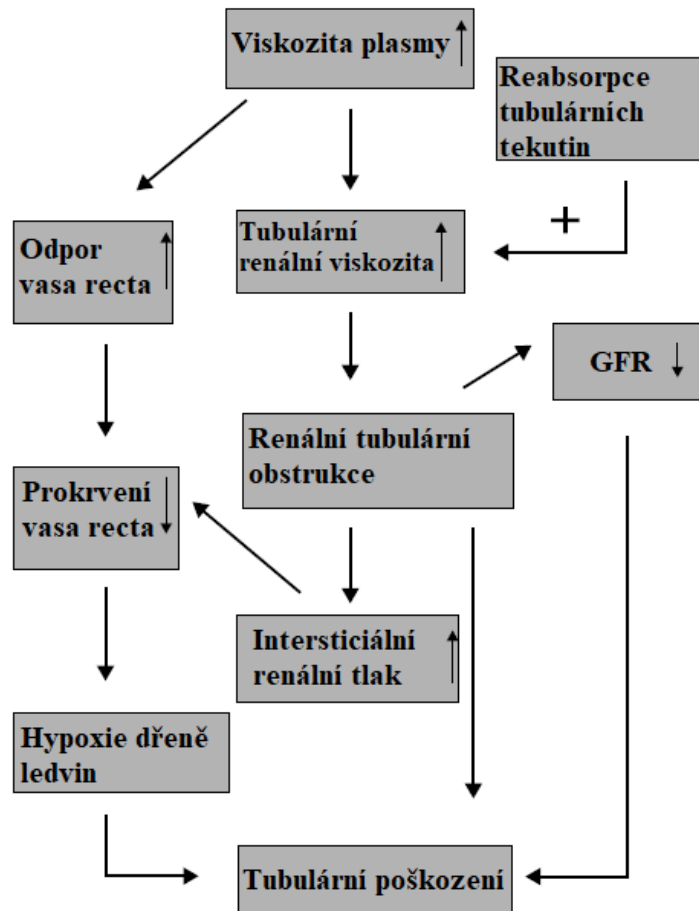
## 5.1 Patologie ledvin způsobené kontrastními látkami

Po použití kontrastní látky se prokázal pokles průtoku krve a vasokonstrikce. Při aplikaci *in vitro* dochází k zúžení arteriálních ledvinných kruhů, což je podmíněné dávkou. Tyto substance mají v ledvinách regionální působení, protože obměny průchodu plasmy ledvinami nejsou stejné (Tumlin et al., 2006). Zevní dřeň, konkrétně zóna hlubší je velmi choulostivá část ledvin, která dopravuje krev do renální dřene. Příčina zranitelnosti této oblasti nefronu jsou značné nároky na O<sub>2</sub> kvůli reabsorpci solí (Persson et al., 2005). V proximálním tubulu (S3) se objevují nekrotické části nejčastěji. Taktéž se nachází ve dřeňovém vzestupném raménku Henleovy kličky po podání iontové CM krysám. Medulární průchod krve souvisí s úrovní O<sub>2</sub> v zevní dřeni ledviny, proto dochází u lidí k rozdílné nefrotoxicitě a vlivu látek na oksyličování dřene. Díky nečetnému O<sub>2</sub> napětí a značné metabolické aktivitě má zevní dřeň sklon k ischemické poruše (Tumlin et al., 2006). Výzkumy studující vlivy kontrastu ukázaly odlišné efekty u pacientů podrobujících se vyšetření prostřednictvím CT. Změna průtoku plasmy byla zaznamenána po 4 hodinách od provedení CT, zatímco po aplikaci HOVM při urografii došlo k poklesu protékání plasmy orgánem po 1 hodině od zákroku a návrat do normálních hodnot nastal po 2 hodinách. V obou případech se zkoumal clearance paraaminohippurátu (Tumlin et al., 2006; Erley et al., 1994; Russo et al., 1990). LOVM látky

neměly podstatný vliv. Úplný průchod krve poklesl o 50 % během čtyř hodin po podání kontrastu u nouzové srdeční katetrizace (u 51 lidí). Zjišťování protékání krve orgánem zaznamenává působení kontrastních médií na správnou funkci ledvin. Zadržování kontrastního média v ledvinách může mít propojení s onemocněním CIN, proto by se měla při namátkovém zjištění retence zkontrolovat renální funkčnost (Tumlin et al., 2006).

V reologii se *vasa recta* považují za mnohonásobně delší vůči ostatním kapilárám, zahrnují i totožný průměr, ale jejich rezistence vaskulární je vyšší. Viskozita krve je malá, a to kvůli vyrovnání vzrůstajícího odporu podmíněného vzdáleností cévy. To je navozeno sníženým hematokritem díky zvýšené rychlosti proudění erytrocytů, tím pádem v kapiláře není viskozita krve větší proti viskozitě plasmy. HOCM iontové látky zhoršují protékání erytrocytů cévami díky oslabení deformovatelnosti. Může dojít až k zástavě průtoku, která je zapříčiněna akumulací červených krvinek v ledvinných kapilárách. V klinických studiích na potkanech se použily kontrastní látky dimerní, tím došlo ke vzrůstu viskozity u tekutiny tubulární a následnému zesílení odolnosti protékání v renálních tubulech. Může rovněž nastat ucpaní tubulů, pokud se viskozita zvětší mnohonásobně. Po podání kontrastního média s vysokou viskozitou (isoosmolární dimerní kontrastní látky) taktéž dochází k poklesu rychlosti GFR dle obrázku 10. Očekává se, že isoosmolární substance jsou výhodnější než nízkoosmolární látky vzhledem k jejich rezistenci, ale při průchodu krve je důležitější vždy viskozita ve srovnání s osmolalitou. Průtok krve by tedy teoreticky více měla oslabit kontrastní média isoosmolární. Před intravenózním podáním by se měly tyto substance podávat předeřáté kvůli poklesu jejich viskozity (Persson et al., 2005).





Obrázek 10: Mechanismy spojující osmolalitu tekutin s poškozením ledvin, (GFR – glomerulární filtrace), (upraveno dle Persson et al., 2005).

Dalším výkladem pro vznik CIN je diuréza, která nastává po aplikaci HOCM. Následně dochází k aktivaci TGF, k omezení průchodu krve a GFR. Avšak osmotická diuréza není nejspíš objasněním vývoje CIN. V tekutině tubulární pomocí  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$  kotransportéru snímají buňky *macula densa* tlustého vzestupného raménka Henleovy kličky množství  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  iontů. Furosemid inhibuje transportér, a tím dochází k poklesu spotřeby  $\text{O}_2$ . Při blokaci TGF se neomezují kreatinin v séru, což je marker k hodnocení CIN. Na TGF nemá dopad osmolalita (Persson et al., 2005). Pro potlačení teorie diurézy osmotické se využívají experimenty diuretik, a to hlavně mannitolu (Persson et al., 2005; Leyssac et al., 2000). Závěr názoru, že osmolalita kontrastní látky pomocí TGF vyvolává CIN, je nepravděpodobný (Persson et al., 2005).

Osmotická nefróza se vyznačuje histopatologickými obměnami po vystavování renální tkáně značnému osmotickému zatížení, což konkrétně zařazuje vnější nekrózu tubulární a fokální (Tumlin et al., 2006). Studie u pacientů, kteří prodělali biopsii ledvinnou do 10 dnů po intravenózní urografii a arteriografii renální, dokázala osmotickou nefrózu u 47 případů,

z nichž u 29 jedinců se projevila ještě i atrofie tubulární anebo nekróza. Celkem se výzkumu zúčastnilo 211 osob (Tumlin et al., 2006; Moreau et al., 1980). V případech s masivním poškozením ledvin se projevila vícekrát osmotická difúzní nefróza při uplatnění kontrastního média. Přitom se nenašla žádná spojitost s obměnami S<sub>Cr</sub> a velikostí nefrózy. Po urografii dochází k poklesu koncentrace proteinů díky kontrastním látkám. K patogenezi CIN taktéž teoreticky vede proteinurie, což se považuje za riziko pro akutní renální insuficienci u myelomu mnohočetného (Tumlin et al., 2006). Další vliv na umožnění rozvoje CIN podle domněnek je vrůstající požadavek na O<sub>2</sub> v důsledku zvětšeného zatížení buněk tubulárních. Teorie je složitá na pochopení, jelikož nedochází k opětovnému vstřebávání kontrastních médií, ale poutají se na H<sub>2</sub>O eliminovanou právě látkami kontrastními. Je zjištěno, že kontrastní média dokážou zesílit medulární průchod krve orgánem i přes snížení tlaku kyslíku. Kontrast také podněcuje zhoršení transportu O<sub>2</sub> do tkání periferních, poněvadž zesiluje afinitu k hemoglobinu. Jestliže hypoxie zevní části dřeně vyvolává CIN, tak prevence by měla být inhibice transportérů (Persson et al., 2005).

V patogenezi CIN mají danou úlohu i specifické látky vasokonstrikční, adenosin a endotelin (Tumlin et al., 2006). Podle stimulace typu receptoru se rozlišují vlivy na cévní řečiště. Aktivace receptoru ET-A způsobuje vasokonstrikci a protikladný dopad má receptor ET-B. Ale v poslední době bylo prozkoumáno, že oba receptory způsobují zúžení endotelinů v cévách. Po podání radiokontrastní látky se proto sleduje hladina endotelinu. V důsledku vzrůstu endotelinu v moči a plasmě tato látka nejspíš souvisí s CIN. U pacientů používajících blokátory receptorů se zároveň s kontrastem zvyšuje kreatinin v séru. V prevenci CIN by se mohla aplikovat blokáda receptoru ET-A na kontrastní médium, pozitivní dopad byl u zdravých potkanů. Došlo ke snížení hypoxie nehledě na zesílení průchodu krve v dané části ledviny (Persson et al., 2005). Po nitrožilní aplikaci kontrastní látky byly přibližně za 5 minut zvětšeny plasmatické hodnoty endotelinu, poklesly k základním úrovním po 30 minutách. U pacientů s přirozenou funkcí ledvin nastala změna v hladinách endotelinu až u objemu LOCM 150 ml. Vzájemný vztah se objevil po 10 minutách u vzrůstající úrovně endotelinu po aplikaci LOCM k vyšetření pomocí CT a rovněž u S<sub>Cr</sub> v časovém horizontu tří dnů. Adenosin má vliv na prodlouženou vasokonstrikci a jeho vasoaktivní efekty jsou podmíněné na poměru receptorů A1 a A2 (Tumlin et al., 2006). Oba typy receptorů jsou dopravovány v glomerulech, tubulech, juxtaglomerulárním aparátu a také sběrných kanálcích. Adenosin se teoreticky považuje za mediátor TGF, a to díky reakci na zúžení cévy v ledvinném oběhu. Tuto domněnku prokázali výzkumem u myši, které vykazovaly malé množství TGF bez receptorů A1 (Persson et al., 2005; Sun et al., 2001; Brown et al., 2001; Persson, 2001). Při narušení funkce ledvin dochází

k hromadění adenosinu zásluhou spotřebovaného adenosintrifosfátu (ATP) a následuje prodloužení vasokonstrikce. Adenosin napomáhá k rozvoji CIN u lidí trpících *diabetes mellitus* vzhledem k větší citlivosti vaskulatury na tuto látku. Role adenosinu v CIN se nejspíš přeceňuje, přestože receptory A1 mají základní účinky na hemodynamiku renální dřeně. Pokles GFR a omezení průchodu plasmu ledvinami není připisováno zvyšujícímu se vlivu adenosinu, ale zařazuje stah buněk mezangiálních. Ovšem receptor A2 by mohl být využíván k prevenci CIN díky značnému nárůstu medulárního průchodu krve (Persson et al., 2005). CM navíc zabraňují autoregulaci a vasodilataci (Tumlin et al., 2006).

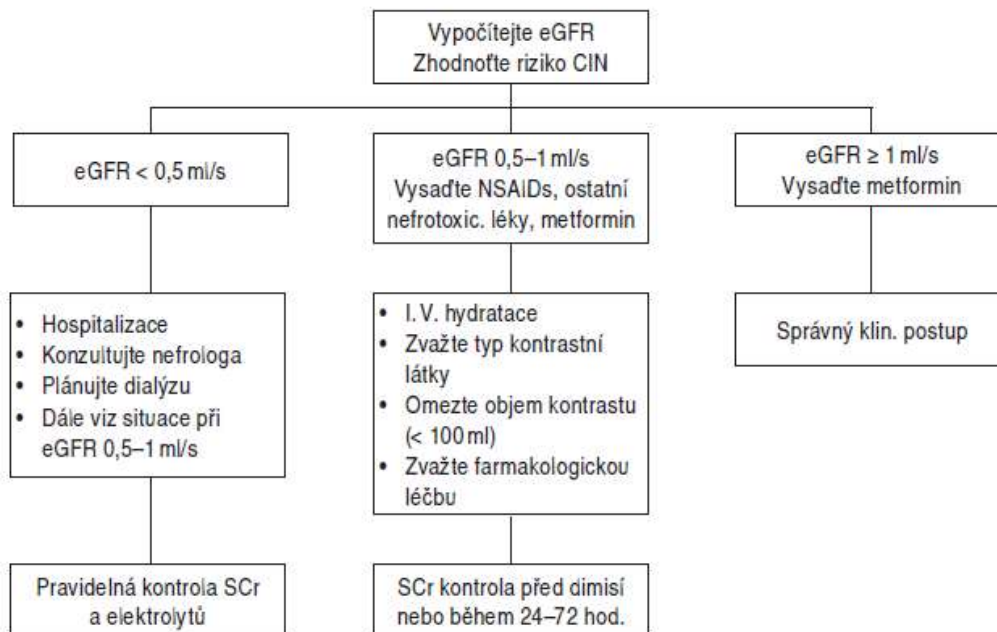
Následující renální poruchy mohou být způsobeny ROS (Tumlin et al., 2006). ROS jsou molekuly signální a mohly by mít důležitý efekt v působení vasokonstriktorů (tromboxan A2, angiotensin II, adenosin, endothelin-1 a norepinefrin) hrajících roli v rozvoji CIN. Mezi radikály kyslíkové spadají například superoxid ( $O_2^-$ ) a radikál hydroxylový ( $OH^\cdot$ ). Peroxid vodíku ( $H_2O_2$ ) není považován za radikál, ale má vyšší propustnost membrány. ROS jsou endogenně produkovány a dochází k jejich vzrůstu při oxidativním stresu (Persson et al., 2005). V případě, že dojde u lidí k přesažení antioxidačního prostoru, může nastat zranění ledvin zásluhou hypoperfúze tkání a následného uvolnění ROS. O ROS máme pouze malé množství informací o jejich roli v patogenezi CIN. Zjistilo se propojení mezi aplikací kontrastní látky a vznikem volných radikálů, došlo ke zvýšení malondialdehydu (marker oxidačního stresu) vůči kreatininu v moči. U pacientů s chronickým poškozením ledvin se zjistila porucha obnovy krevního zásobení okamžitě po vyšetření koronární angiografií, kdy byly měřeny úrovně isoprostanu v moči (marker oxidačního stresu). Důležitou úlohu v oxidační poruše u CIN má také železo. Zatím nebyl vykonán průzkum o využití chelatace železa v prevenci CIN (Tumlin et al., 2006). ROS mají rovněž efekt při poruše glomerulů. Kontrastní média mají nežádoucí vlivy na fungování ledvin, a to může být spojeno s produkcí ROS. K poklesu hladiny radikálů se aplikuje superoxididismutáza nebo dochází k eliminaci pomocí alopurinolu. To vedlo k zeslabení poklesu hladiny GFR kontrastem. Pacientům s malým nebo středním ledvinným selháním je navržena aplikace N-acetylcysteinu jako prevence CIN. Ale i přes toto doporučení pozitivní vliv není jednoznačný, proto jsou důležité další studie (Persson et al., 2005).

Kontrastní média působí na markery glomerulární frakce tubulární a na enzymy močové ( $\gamma$ -glutamyltranspeptidáza, albuminurie, proteinurie, alkalická fosfatáza, N-acetyl-D-glukosaminidáza,  $\beta_2$ -mikroglobulin). Tyto markery by mohly být využívány ve stanovování diagnózy a terapii CIN v následujících výzkumech (Tumlin et al., 2006).

## 5.2 Prevence kontrastní nefropatie

V dnešní době ještě nejsou zcela přesně zavedeny postupy prevence před rozvojem onemocnění CIN (Persson et al., 2005). Primární záměr prevence před vznikem CIN je úprava poklesu průchodu krve orgánem, konkrétně optimalizace hladiny cirkulujícího objemu (Svoboda, 2007). Nejvhodnější způsob, jak předcházet CIN je intenzivní zavodnění pacienta (Persson et al., 2005). U jedinců se středním a malým nebezpečím rozvoje CIN je její vývoj zamezen díky efektivní hydrataci. Nejdříve se podává dávka 0,9% NaCl, a to způsobem 1ml/kg hmotnosti pacienta za hodinu. Tito lidé by měli pít více tekutin, začátek zavodňování je ideálně 6-24 hodin před zákrokem a následné udržování hydratace i 6-24 hodin po vyšetření. Přijatelným řešením je také zkrácený způsob zavodnění, který se uskutečňuje noc před zákrokem aplikováním infuze 4 ml roztoku NaCl/kg/hod, což odpovídá přibližně 300 ml NaCl/hodinu. V podávání se nepřestává ani po výkonu po dobu 6 hodin (Svoboda, 2007). Studie prokázaly, že roztok NaCl může být nahrazen za prospěšnější bikarbonát sodný (Svoboda, 2007; Briquori et al., 2007; Merten et al., 2004). Prozatím se využívá hydratace periprocedurální. Výhodnější formou zavodnění se ale zdá intravenózní aplikace oproti orálnímu podání. Tekutina přetrvává v prostoru extracelulárním, a to díky užití solného roztoku, čímž dochází k izotonické hydrataci. Hypotonické zavodnění je způsobeno podáním H<sub>2</sub>O. Fyziologický roztok použitý perorálně se eliminuje rychleji. Účinek zavodnění nemá spojení se vzrůstem GFR nebo navýšením průchodu krve orgánem (Persson et al., 2005).

Zesílení perfúze medulární vede k lepšímu hydratování, taktéž probíhá vzrůst medulárního průtoku krve a samozřejmě stupňování regionálního tlaku kyslíku. Při diuréze ve dřeni tubulárního systému by měl probíhat pokles množství kontrastní látky jako další opatření proti vývoji CIN (Persson et al., 2005). Studie prokázaly u rizikových pacientů, že aplikace nízkoosmolárního kontrastu zmírňuje nebezpečí CIN v porovnání s využitím HOOCM (Rudnick et al., 1995; Taliercio et al., 1991; Wang et al., 2000; Barrett et al., 1993). K prevenci také patří posouzení možnosti užívat i jiné techniky diagnostické, například ultrazvuk (Persson et al., 2005). Doporučeno je vysazení nefrotických medikamentů 48 hodin před zákrokem. Mezi vhodné léky, které se aplikují před i po podání CM, patří N-acetylcystein a kyselina askorbová, a to ve výši pěti gramů. N-acetylcystein se používá v odměřené dávce 1,2 g ve 2-4 přídelech za den (Svoboda, 2007). *Kardiologická americká společnost* určila při nebezpečí vzniku CIN doporučující algoritmus procesu a ochranné postupy pro pacienty, viz obrázek 11 (Svoboda, 2007).



Obrázek 11: **Postup péče o pacienty po podání kontrastní jódové látky**, (eGFR – glomerulární filtrace zohledněná na povrch těla, CIN – kontrastní nefropatie, NSAIDs - nesteroidní protizánětlivé léky, SCr - hodnota kreatininu v séru), (Svoboda, 2007).

## **6 Hodnocení poškození ledvin**

U jedinců s akutním snížením GFR po podání kontrastní látky se zjišťoval klinický průběh a prognóza. Prognóza je charakterizovaná v postoji k výsledkům jedinců, kteří netrpí snížením hodnoty GFR, ale mají obdobné působení kontrastu. Během několika minut se objevil toxický účinek kontrastní látky na renální parenchym. Hodnota GFR ihned klesá a do několika hodin se v moči nalézají markery dysfunkce epitelu tubulárního. Z důvodu nedostupnosti ideálního markeru (inulinu) není možné přímé měření GFR v klinické praxi, protože postupy pro stanovení inulinu neznačeného a dalších radioaktivně označených markerů obvykle nejsou v prováděcí laboratoři přítomny. Pro identifikaci poškození ledvin, konkrétně výraznému poklesu GFR po aplikaci kontrastu, lze také využít i novějších markerů, jako je KIM-1. Existují znaky tubulárního poškození funkce ledvin, které se považují za vzájemně nesouvisející se změnami hodnot GFR. Mezi dané znaky patří enzymy (aspartátaminotransferáza a alaninaminotransferáza), dále enzymy lysozomální (N-acetyl- $\beta$ -glukosaminidáza), a také vyšší hladiny proteinů s malou molekulovou hmotností ( $\beta_2$ -mikroglobulin). Po získání stabilizované hladiny dojde k 2x většímu nárůstu markeru vůči poklesu hodnoty GFR o 50 % (Solomon et al., 2006).

Nejběžnějším dostupným markerem GFR je SCr, jeho obměny souvisí s nechtěnými dopady. Ovšem má dvě důležité meze, eliminace pomocí ury není jenom vlivem GFR, a také změny SCr nedoceňují opravdové snížení hodnoty GFR. Tento problém mezi GFR a SCr může naznačovat menší míru nalezení vzniku CIN formulovaného právě změnou SCr. Hladinu GFR oslabuje kontrastní poškození skoro ihned, přetrvává přibližně 24-48 hodin, než se zeslabení GFR ukáže v zesílené hodnotě SCr. Důvod je takový, že dochází k menší eliminaci kreatininu po snížení GFR a zadržovaný kreatinin je transportován v tělesné celkové vodě. Jeho hodnota se bude v séru zvyšovat pozvolna až do dalšího stavu ustáleného. O obměnu SCr k využití jako znaku pro akutní změny hladiny GFR se opírá klinická praxe (Solomon et al., 2006).

Následujícím sérovým markerem je  $B_2$ -mikroglobulin, vykazuje se malou, dobře filtrovatelnou molekulou, která není eliminována. Úbytek GFR je zrcadlen zvýšením tohoto ukazatele. V praxi není příliš přístupný a primárně se nenašel přínos vůči kreatininu. Pro hodnocení změn akutních a chronických hodnot GFR se také využívá cystatin C, který se do moči dostává pomocí filtrace, a rovněž neprostupuje tubulárním vylučováním. Při poklesu GFR cystatin C se zvyšuje rychleji. Ve výzkumných pracovištích se ve velké míře nevyskytuje. Využití cystatinu C by mohlo pomoci zjistit větší množství rizikových jedinců během 24 hodin (Solomon et al., 2006).

## **7 Studie nefrotoxicity kontrastními látkami**

Velké množství nefrotoxických látek působí na pacienty s rakovinou. Mezi ně patří antibiotika, analgetika, léky cytotoxické, a rovněž medikamenty na léčbu podpůrnou. Další rizikové faktory pro vznik nefropatie jsou hyperurikcidémie, hyperkalcémie, a také anémie. Pro klasifikaci a sledování léčby u onkologických jedinců se využívá CT. Ledvinná insuficience u jedinců s rakovinou je významná příležitost, proto snížené množství medikamentů cílených a chemoterapeutických je jistější u CHRI a akutního renálního selhání (ARF). Poruchy ledvinné funkce mohou vzniknout u osob, které mají vyspělý zhoubný nádor. Pacienti mohou mít vyšší sklon k rozvoji CIN, například v důsledku metabolických a obstrukčních potíží. Tato studie observační zahrnuje 90 lidí, z toho je 28 žen (31 %) a 62 mužů (69 %). Byla uskutečněna na Univerzitě Trakya, konkrétně na klinice onkologie lékařské. Onkologičtí jedinci pobývající v nemocnici byli vyšetřeni z různých důvodů. Například vzhledem k chemoterapii, klasifikaci diagnózy a vyšetření CT s vyšším kontrastním médiem při prohlídce nádoru. Dále pro staging, určení metastáz v mozku, anebo pro klasifikaci odpovědi. Do této studie byli vybráni lidé starší 18 let z *Východní kooperativní onkologické skupiny* se stavem 0-1 a rychlostí GFR více než 50 ml/min. Byli vyloučeni jedinci, kteří měli RF pro onemocnění ARF, nestálou hemodynamiku a metabolické poškození, a kteří užívali nefrotoxické medikamenty (kromě léku na chemoterapii), a to pro odlišení ostatních důvodů nefropatie od CIN (Cicin et al., 2014).

Vzorky krve byly vyšetřeny před zákrokem pro zjištění primárních hodnot sodíku, močoviny, draslíku, laktátdehydrogenázy (LDH), kreatininu, a také hemoglobinu. Další vyšetření kreatininu a močoviny proběhlo první 3 dny po zákroku a hodnota GFR byla vypočítána prostřednictvím vzorce. Jako kontrastní médium byl využit iohexol (465 mOsmol/l) a jopromid, který má osmolalitu 428 mOsmol/l. Pro vyšetření CT lebky bylo použito 50 ml kontrastu, 75 ml pro CT hrudníku a stejné množství pro CT břicha. Dále bylo využito 100 ml média pro hrudní a břišní CT a 100 ml pro CT břicha, hrudníku a lebky. Pacienti byli před aplikací kontrastu hydratováni 2-3 litry tekutin intravenózně nebo perorálně, pro prevenci eliminace dopadů dehydratace na renální funkci. Jedincům s anémií symptomatickou byla podána transfúze k ustálení hemoglobinu nad 10 g/dl, což zabraňuje vlivům anémie v ledvinách. Pokud hladina hemoglobinu nebyla nižší pod 8 g/dl, pak u pacientů bez symptomů nebyla transfúze využita (Cicin et al., 2014).

Závěrem tohoto výzkumu bylo prokázáno onemocnění CIN u 18 poškozených, což činí 20 % ze všech zúčastněných. Hladina SCr vzrostla minimálně o 25 % při porovnání výchozích hodnot kreatininu u 14 z 18 osob (78 %), u kterých vznikl CIN. CIN manifestní klinický se

projevil u jednoho člověka (1,1 %), fyziologické hodnoty funkce ledvin se vrátily pomocí paliativního postupu. Průměrné stáří pacientů s projevem CIN bylo  $57,7 \pm 10,2$  let a bez vývoje CIN byl věk  $59,3 \pm 11,8$  let. CIN se vyskytl u 7 žen (25 %) a 11 mužů (21,5 %). U 13 poškozených se prokázal *diabetes mellitus* a 12 jedinců trpělo hypertenzí. Základní hladiny kreatinu a GFR byly velmi srovnatelné u všech pacientů. Rozvoj onemocnění CIN se objevoval častěji u lidí trpících hypertenzí. To znamená, že *diabetes mellitus* není tak vysoký RF. Neexistuje souvislost mezi množstvím kontrastu a rozvojem CIN, také nebyla nalezena spojitost mezi vznikem CIN a příčinou rakoviny. Osm pacientů mělo stádium rakoviny II, pět poškozených fázi III a 77 osob stupeň IV. U 55 případů se uskutečnila chemoterapie, CIN vznikl u 14 z nich (viz tabulka 3), a také u čtyř pacientů, kteří se nepodrobili chemoterapii. Neexistuje spojitost mezi stádiem, místem rakoviny a rozvojem CIN. Jestliže nedojde k poškození metabolickému a obstrukčnímu, pak příčina působení nemá efekt na vznik CIN (Cicin et al., 2014).

Vývoj CIN byl větší u poškozených po vystavení CT do 45 dní po posledním provedeném léčení chemickými látkami, v porovnání s pacienty, kteří léčbu neprodělali nebo ji podstoupili až po 45 dnech. Výsledkem je zjištění, že CT vykonané časně po chemickém léčení zesiluje nebezpečí onemocnění CIN. Při chemoterapii více substancemi se častěji vyvinulo onemocnění CIN, konkrétně při sloučení látek bevacizumab a irinotekan. Spojitost u chemoterapeutik nefrotoxických a CIN není. Základní hladiny kreatinu u pacientů s CIN byly nižší než u lidí bez projevu CIN. Existuje podstatný vztah mezi hypertenzí a onemocněním CIN. Látky chemoterapeutické mohou vyvolat vasokonstrikci, ischémii tkáňovou a hypertenzi arteriální. Obdobné působení těchto látek s kontrastními látkami na ledvinnou vaskulární strukturu a endotel naznačuje vysoké nebezpečí CIN po proběhlé chemoterapii. Výzkum ukázal, že vznik nemoci CIN může být významný u onkologických pacientů pobývajících v nemocnici, kteří prodělali vyšetření pomocí CT do 45 dnů. Výsledné hodnocení působí jako varovný signál a poukazuje na potřebné provedení dalších studií. V budoucí době by se mohly využívat k diagnostice ledvinných poruch ještě před narušením renálních funkcí biomarkery buněčných a tubulárních komplikací (Cicin et al., 2014).



Tabulka 3: **Souvislost mezi chemoterapií a CIN**, (CIN – kontrastní nefropatie, CT – počítačová tomografie, OR – poměr šancí, CI – interval spolehlivosti). Data jsou uvedena jako počet (procenta), (upraveno dle Cicin et al., 2014).

|                                  | CIN (+)   | CIN (-)   | OR (95 % CI)   |
|----------------------------------|-----------|-----------|----------------|
| <b><u>Chemoterapie</u></b>       |           |           |                |
| ANO                              | 14 (31.1) | 41 (68.9) | 0.37 (0.1–1.2) |
| NE                               | 4 (11.4)  | 31 (88.6) |                |
| <b><u>CT po chemoterapii</u></b> |           |           |                |
| ≤ 45 dní                         | 12 (35.3) | 22 (64.7) | 5.4 (1.0–26.1) |
| > 45 dní                         | 2 (9.5)   | 19 (90.5) |                |
| <b><u>CT po chemoterapii</u></b> |           |           |                |
| ≤ 45 dní                         | 12 (35.3) | 22 (64.7) | 4.5 (1.5–13.7) |
| > 45 dní + žádná chemoterapie    | 6 (10.7)  | 50 (89.3) |                |
| <b><u>CT po chemoterapii</u></b> |           |           |                |
| > 45 dní                         | 2 (9.5)   | 19 (90.5) | 1.2 (0.2–7.3)  |
| žádná chemoterapie               | 4 (11.4)  | 31 (88.6) |                |
| <b><u>CT po chemoterapii</u></b> |           |           |                |
| ≤ 45 dní                         | 14 (31.1) | 22 (64.7) | 4.0 (1.2–14.2) |
| žádná chemoterapie               | 4 (11.4)  | 31 (88.6) |                |

Problematikou zbytkové diurézy u pacientů po dialýze se zabývala i studie, která zjišťovala účinek CM intravaskulárních u jedinců po hemodialýze ke kontrole ztráty fyziologické funkce ledvin. Tento výzkum probíhal 6 měsíců, pacientům byla provedena 3x týdně dialýza. Třída kontrolní obsahovala 45 osob, kdežto skupina hodnocená pojímala pouze 42 jedinců, kterým se aplikoval kontrast v rozpětí 60-180 ml (průměr 99,3 ml). To odpovídá dávce 1,56 ml jodixanolu/kg tělesné hmotnosti, což je rozpětí 0,93-2,93 ml/kg. Hodnocená skupina obsahovala 21 žen a 21 mužů s věkem 41-84 let (průměr 64,4 let). Třída kontrolní zahrnovala 18 žen a 27 mužů v rozmezí 29-87 let. Vzhledem ke zlepšení medicíny a dožívání se vyššího věku obyvatelstva stoupá množství lidí nacházejících se v posledním stádiu renální nemoci s hemodialýzou udržovací (HDU). V těchto případech se zesiluje používání CM po terapeutickém nebo diagnostickém endovaskulárním vyšetření. Dialyzované pacienty rozdělujeme do dvou kategorií, a to na základě využití intravaskulárního CM. Do první třídy patří anuričtí jedinci, u kterých nastává jen hemodynamické působení, jelikož CM látky nemohou zhoršit funkci ledvin ve větší míře. Skupina následující zařazuje osoby s ledvinovou reziduální funkcí (RRF), zde dochází díky CM k zesílení zátěže zbylými nefrony a k rozptýlení kontrastu v ledvinných tubulech. V závěru byli hodnoceni pacienti, kteří prošli

šesti měsíci monitorování beze změny dialýzy, a také bez vážné doprovázející nemoci (Janousek et al., 2010).

Ve studii nalezneme hodnoty z prvního týdne, zakládající se na sledování v průběhu hemodialýzy s ustáleným úsekem interdialyzačním. Byly zkoumány dvě třídy poškozených s reziduálním vylučováním moči ledvinami větším než 500 ml moči/den. Po období alespoň tří měsíců procházeli tito lidé dialýzou. Jodixanol byl aplikován lidem z první kategorie při endovaskulárním procesu, použitá koncentrace  $I_2$  je 320 mg/ml. Následující kontrolní skupina nebyla monitorována s použitím kontrastu a zařazovala pacienty s klinicky konstantní hemodialýzou. Pomocí protokolu klinického a laboratorního byli zúčastnění pozorováni, také se jednou měsíčně zapisovalo denní vyloučené množství moči. K dialýze se použila moč, která se odebrala během 24 hodin. Vzorky krve byly odejmuty pomocí jehly před hemodialýzou a ihned stanovovány. Kapacita ledvinná vylučovací (RREC) a reziduální diuréza je vyhodnocována pomocí výpočtu CrCl jako 24 hodinová. Tyto hodnoty se klasifikovaly po šesti měsících u obou skupin (viz tabulka 4 a tabulka 5). Diuréza reziduální a RRF jsou podstatným ukazatelem vyhodnocení pacientů s dialýzou peritoneální. Tento ukazatel je taktéž významný u hemodialyzovaných jedinců, u kterých by měla nastat nejvyšší ochrana renálních funkcí, jestliže objem denní moči překračuje 100 ml (Janousek et al., 2010).

Neexistuje výzkum, který by zjišťoval dlouhodobý dopad CM na RREC u osob s HDU. Záměr této studie bylo zhodnocení dlouhotrvajícího klinického dopadu kontrastu na RRF, nikoliv bezprostřední efekt vzniklý po použití média během několika dní. Z tohoto důvodu se srovnávaly hodnoty získané z objemu denního vylučování moči a RREC tři měsíce před a také po požití CM. Ve skupině hodnocené se u 18 zúčastněných objevila glomeruloskleróza diabetická, 9 jedinců trpělo nefritidou tubulointersticiální a v 6 situacích nastala glomerulonefritida chronická. Dále u 3 pacientů se projevila nefroskleróza vaskulární, ve 2 případech se prokázala ledvinná nemoc polycystická a nefritida lipidní. Poslední pacient trpěl nefropatií způsobenou analgetiky. U kategorie kontrolní se ve 13 případech objevila glomeruloskleróza diabetická, u 17 pacientů nastala tubulointersticiální nefritida a 8 jedinců trpělo nefrosklerózou vaskulární. Ve 4 situacích se zjistilo polycystické renální onemocnění, 2 osoby vykazovaly glomerulonefritidu chronickou. V 1 případě se objevila lupoidní nefritida. RREC a průměrný objem denní moči poklesly ve skupině hodnocené ze 6,84 na 5,76 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a ze 1400 ml na 1275 ml. Ve druhé třídě došlo ke snížení z 1250 ml na 1000 ml a ze 6,18 na 3,96 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pokles mortality u hemodialyzovaných pacientů byl způsoben RRF. Dialyzovaní jedinci trpí podvýživou různými způsoby, např. anorexie, poškození metabolismu glukózy nebo bílkovin, vzrůstající metabolismus bazální a hormonální

nevyváženost. Pokles výkyvů objemů tělních tekutin mezi dialýzou je zprostředkován zvýšeným množstvím přijímaných tekutin, které způsobují každodenní vznik daného objemu moči. Kolísání vede k srdeční hypertrofii a hypertenzi. Funkce močových cest je ponechána pomocí diurézy reziduální, a to u pacientů čekajících na transplantaci ledviny (Janousek et al., 2010).

Významné je také zmínit psychologický dopad léčení. Protože jedinci se zbytkovým vylučováním moči se pocitově cítí výrazně lépe. Stanovení RRF se využívá pro dialýzu peritoneální, avšak není používanou a validovanou metodou k využití pro obtížné určení renálních funkcí u hemodialýzy. Rychlost GFR u pacientů s dialýzou je dána průměrným množstvím kreatininu a clearance močoviny. Hodnota RRF se také stanovuje pomocí substancí iohexolu a inulinu. Stejně jako u CIN je doporučeno aplikovat preventivní postupy, konkrétně hydrataci a užití izotonického CM. Provedení hemodialýzy ihned po aplikaci kontrastního média neochrání ledviny před vývojem CIN, ačkoliv dojde k odstranění všech CM z krve. Vlivem rychlého dopadu nefrotoxického bylo zjištěno, že na působení CM nepostačuje hemodialýza. Není ujasněna bezpečná hladina kontrastu pro hemodialyzované jedince (Janousek et al., 2010).

Existuje pouze několik studií, které hodnotí efekt intravaskulárního CM na RRF u pacientů na dialýze peritoneální. V první z nich se uvádí, že před podáním kontrastu bylo 36 osob dostatečně hydratováno a nepotvrdilo se zvýšené klesání RRF. Následující studie obsahovala 10 pacientů, kterým se aplikovala dávka 107,5 ml iopromidu, a rovněž nedošlo ke zrychlení poklesu. Tento výzkum vykazuje jisté nepřesnosti, jelikož nebylo využito adekvátního výpočtu pro CrCl, protože dané hodnoty jsou závislé na delším časovém období, a to zde nebylo provedeno (Dittrich et al., 2006; Moranne et al., 2006; Weisbord et al., 2006; Janousek et al., 2010).

Za záměr této studie se považuje monitorování změn funkce ledviny během šesti měsíců, a nikoliv striktní určení funkce orgánu. Onemocnění způsobující renální selhání nebylo ve zkoumaných skupinách totožné, kontrolní třída vykazovala vyšší počet jedinců s glomerulonefritidou chronickou. Zjištěné údaje vypovídají o tom, že nastávají dlouhotrvající negativní dopady jodixanolu na výdej moči u hemodialyzovaných pacientů při podání 320 mg/ml v 99,3 ml (objem průměrný). Porucha RRF je celkem malá po podání kontrastního média. Studie by mohla mít vliv na výběr vyšetřovací metody. Jestliže se využije MR s gadoliniem, může nastat nebezpečí vzniku systémové fibrózy nefrogenní. Další variantou jsou metody s vyšším množstvím I<sub>2</sub> (CT, katetrizační angiografie), kde dochází k malému působení na RRF (Janousek et al., 2010).

Tabulka 4: **Denní objem moči (V/ml)**, (upraveno dle Janousek et al., 2010).

| OBJEM | Skupina A, kontrastní média |          |          | Skupina B, kontrola |          |           |
|-------|-----------------------------|----------|----------|---------------------|----------|-----------|
|       | Medián                      | Rozsah   | Kvartil  | Medián              | Rozsah   | Kvartil   |
| 1     | 1500                        | 500–4500 | 987–2000 | 1400                | 500–3500 | 1000–1750 |
| 2     | 1475                        | 500–3220 | 987–2000 | 1200                | 500–2500 | 960–1500  |
| 3     | 1500                        | 500–3800 | 937–2000 | 1100                | 500–2100 | 875–1500  |
| 4     | 1150                        | 500–3500 | 850–1925 | 1000                | 500–2100 | 780–1575  |
| 5     | 1300                        | 500–2420 | 700–1775 | 1000                | 500–2300 | 725–1400  |
| 6     | 1225                        | 500–2100 | 737–1662 | 900                 | 500–2400 | 700–1200  |

Tabulka 5: **Reziduální renální vylučovací kapacita (RREC)**, (upraveno dle Janousek et al., 2010).

| RREC | Skupina A, kontrastní média |            |           | Skupina B, kontrola |            |           |
|------|-----------------------------|------------|-----------|---------------------|------------|-----------|
|      | Medián                      | Rozsah     | Kvartil   | Medián              | Rozsah     | Kvartil   |
| 1    | 7.44                        | 0.36–54.6  | 3.31–12.8 | 5.82                | 1.68–19.32 | 2.82–9.91 |
| 2    | 5.28                        | 0.120–71.6 | 3.62–11.8 | 3.62                | 1.08–15.6  | 2.22–8.58 |
| 3    | 7.02                        | 0.061–42   | 3.13–11.6 | 3.91                | 1.44–19.9  | 2.40–7.86 |
| 4    | 4.98                        | 0.063–19.5 | 3.61–8.58 | 4.56                | 1.26–13.7  | 2.52–7.74 |
| 5    | 5.28                        | 0.062–35.4 | 3.12–8.71 | 4.08                | 1.44–13.0  | 2.22–8.22 |
| 6    | 6.60                        | 0.120–23.4 | 3.72–10.1 | 3.12                | 1.02–14.6  | 2.34–5.04 |

## **Závěr**

Ledviny patří mezi významné orgány udržující rovnováhu organismu. Produkují hormony ovlivňující řadu pochodů v lidském těle, konkrétně renin, erythropoetin a 1,2-hydroxycholecalciferol. Kontrastní látky se využívají ke zlepšení viditelnosti drobných strukturních změn. Látky na základě jódu se uplatňují pro rentgenovou vizualizaci a k zobrazení prostřednictvím magnetické rezonance se aplikují substance na bázi gadolinia. Isoosmolární neiontové látky se ukázaly jako nejméně toxické. Kontrastem indukované poškození ledvin se objevuje po použití jódového kontrastního média a vede k akutnímu selhání ledvin. Nefropatie nastává do 48 hodin po aplikaci kontrastního média. Dochází ke zvýšení hladiny sérového kreatininu minimálně o 44,2  $\mu\text{mol/l}$  nebo o 25 % oproti původní hodnotě. Mechanismus působení kontrastu není jasný, ale nejspíš se jedná o sjednocení více druhů procesů. Pravděpodobné faktory kontrastního poškození mohou být reologické změny, regionální hypoxie, aktivace tubuloglomerulární zpětné vazby a cytotoxické působení na ledvinné epitelové buňky. Patogeneze kontrastní nefropatie může být způsobena různými vlivy, například vasokonstrikčními látkami, reaktivními formami kyslíku nebo proteinurií. Cíl prevence je optimalizovat krev cirkulující ledvinami. Primární ochrana pacienta před vznikem onemocnění je periprocedurální hydratace, výhodnější variantou by mohlo být zavodnění orální nebo intravenózní. Mezi prevenci také patří posouzení využití odlišných diagnostických technik, konkrétně ultrazvuku. Rovněž se může aplikovat kyselina askorbová a N-acetylcystein před a po podání kontrastního média jako ochrana před vývojem nefropatie. Tato problematika je aktuálním tématem, které je v současné době široce studováno a v odborné literatuře diskutováno, ale aby se podařilo objasnit konkrétní mechanismy toxického působení kontrastních látek, bude třeba ještě dalších studií.

## **POUŽITÁ LITERATURA**

1. *ATHERTON John C.*: Function of the nephron and the formation of urine. *Anaesthesia and intensive care medicine*, 2016 (7), str. 221-226. *Doi: 10.1053/j.mpaic.2006.04.001.*
2. *ATLAS Steven A.*: The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 2007 (13), str. 9-20. *Doi: 10.18553/jmcp.2007.13.s8-b.9.*
3. *BARRETT B. J., CARLISLE E. J.*: Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology*, 1993 (1), str. 171-178. *Doi: 10.1148/radiology.188.1.8511292.*
4. *BIRKA Marvin, WEHE Christoph A., TELGMANN Lena, SPERLING Michael et al.*: Sensitive quantification of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents in surface waters using hydrophilic interaction liquid chromatography and inductively coupled plasma sector field mass spectrometry. *Journal of chromatography. A*, 2013 (1308), str. 125-131. ISSN 0021-9673. *Doi: 10.1016/j.chroma.2013.08.017.*
5. *BRIQUORI Carlo, AIROLDI Flavio, BONIZZONI Erminio, MORICI Nuccia et al.*: Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation*, 2007 (10), str. 1211-1217. *Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.687152.*
6. *BROWN Russell, OLLERSTAM Anna, JOHANSSON Björn, Skött Ole et al.*: Abolished tubuloglomerular feedback and increased plasma renin in adenosine A1 receptor-deficient mice. *American journal of physiology*, 2001(5), str. R1362-R1367. *Doi: 10.1152/ajpregu.2001.281.5.R1362.*
7. *CICIN Irfan, ERDOGAN Bulent, GULSEN Emrah, UZUNOGLU Sernaz et al.*: Incidence of contrast-induced nephropathy in hospitalised patients with cancer. *European Society of Radiology*, 2014 (24), str. 184-190. *Doi: 10.1007/s00330-013-2996-6.*
8. *ČIHÁK Radomír*: Anatomie 2. Třetí vydání. Grada Publishing a.s., 2013, str. 265-293. ISBN 978-80-247-4788-0.

9. *DITTRICH Elisabeth, PUTTINGER Heidi, SCHILLINGER Martin, LANG Irene et al.:* Effect of radio contrast media on residual renal function in peritoneal dialysis patients--a prospective study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2006 (5), str. 1334-1339. *Doi: 10.1093/ndt/gfi023.*
10. *DORVAL Jean-Francois, DIXON Simon R., ZELMAN Richard B., DAVIDSON Charles J. et al.:* Feasibility study of the RenalGuard™ balanced hydration system: A novel strategy for the prevention of contrast-induced nephropathy in high risk patients. *International Journal of Cardiology*, 2013 (2), str. 482-486. *Doi: 10.1016/j.ijcard.2011.11.035.*
11. *ELLIS Harold:* The anatomy of the kidney and ureter. *Anaesthesia and intensive Care Medicine*, 2012 (7), str. 323-324. ISSN 1472-0299. *Doi: 10.1016/j.mpaic.2012.04.006.*
12. *ERLEY Christiane M., DUDA Stephan H., SCHLEPCKOW Susanne, KOEHLER Jürgen et al.:* Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application. *Kidney international*, 1994 (5), str. 1425-1431. *Doi: 10.1038/ki.1994.186.*
13. *GILL Marshall:* Iodinated contrast agents the state of the art. *Synergy*, 2006, str. 18-20, 22-23. ISSN 1360-5518.
14. *HILLMEISTER Philipp:* The Kallikrein-Kinin systém. *Acta Physiologica (Oxford)*, 2012 (4), str. 215-219. ISSN 1748-1708. *Doi: 10.1111/apha.12007.*
15. *CHADE Alejandro R.:* Renal Vascular Structure and Rarefaction. *Comprehensive Physiology*, 2013 (3), str. 817-831. *Doi: 10.1002/cphy.c120012.*
16. *JANOUSEK Radim, KRAJINA Antonin, PEREGRIN Jan H., DUSILOVA-SULKOVA Sylvie et al.:* Effect of Intravascular Iodinated Contrast Media on Natural Course of End-Stage Renal Disease Progression in Hemodialysis Patients: A Prospective Study. *Cardiovascular and interventional radiology*, 2010 (1), str. 61-66. *Doi: 10.1007/s00270-009-9715-3.*
17. *KARDASZ Stephen:* The function of the nephron and *the formation of urine*. *Anaesthesia and intensive Care Medicine*, 2015 (6), str. 286-291. *Doi: 10.1016/j.mpaic.2015.03.005.*
18. *KATZBERG R.W., HALLER C.:* Contrast-induced nephrotoxicity: Clinical landscape. *Kidney international*, 2006 (100), str. S3-S7. ISSN 0085-2538. *Doi: 10.1038/sj.ki.5000366.*

19. LAWRENCE Eloise A., DHANDA Raman, DOHERTY Daniel: Function of the nephron and the formation of urine. *Anaesthesia and intensive Care Medicine*, 2018 (5), str. 249-253. *Doi: 10.1016/j.mpaic.2018.03.001.*
20. LEYSSAC Paul P., HOLSTEIN-RATHLOU Niels H., SKØTT Ole: Renal blood flow, early distal sodium, and plasma renin concentrations during osmotic diuresis. *American journal of physiology*, 2000 (4), str. R1268-R1276. *Doi: 10.1152/ajpregu.2000.279.4.R1268.*
21. LIN Shao-Pow, BROWN Jeffrey J.: *MR contrast agents: physical and pharmacologic basics. Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2007 (5), str. 884-899. *Doi: 10.1002/jmri.20955.*
22. MAHADEVAN Vishy: *Anatomy of the kidney and ureter. Surgery (Oxford)*, 2019 (7), str. 359-364. ISSN 0263-9319. *Doi: 10.1016/j.mpsur.2019.04.005.*
23. MATHUR Mahan, WEINREB Jeffrey C.: Imaging patients with renal impairment. *Abdominal radiology*, 2016 (6), str. 1108-1121. ISSN 2366-004X. *Doi: 10.1007/s00261-016-0709-8.*
24. MERINO Vanessa F., TODIRAS Mihail, MORI Marcelo A., SAUL Vera et al.: Predisposition to atherosclerosis and aortic aneurysms in mice deficient in kinin B1 receptor and apolipoprotein E. *Journal of Molecular Medicine*, 2009 (10), str. 953-963. *Doi: 10.1007/s00109-009-0501-0.*
25. MERTEN Gregory J., BURGESS W. Patrick, GRAY Lee V., HOLLEMAN Jeremiah H. et al.: Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004 (19), str. 2328-2334. *Doi: 10.1001/jama.291.19.2328.*
26. MOINUDDIN Zia, DHANDA Raman: *Anatomy of the kidney and ureter. Anaesthesia and intensive care medicine*, 2015 (6), str. 247-252. ISSN 1472-0299. *Doi: 10.1016/j.mpaic.2015.04.001.*
27. MORANNE Olivier, WILLOTEAUX Serge, PAGNIEZ Dominique, DEQUIEDT Philippe et al.: Effect of iodinated contrast agents on residual renal function in PD patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2006 (4), str. 1040-1045. *Doi: 10.1093/ndt/gfi327.*
28. MOREAU Jean-François, DROZ Dominique, NOEL Laure-Hélène, LEIBOWITZ Jacques et al.: Tubular nephrotoxicity of water-soluble iodinated contrast media. *Investigative Radiology*, 1980 (6 Suppl), str. 54-60. *Doi: 10.1097/00004424-198011001-00014.*



- 29.** *OLSEN Niels Vidiendal, AACHMANN-ANDERSEN Niels-Jacob, OTURAI Peter, MUNCH-ANDERSEN Thor et al.*: Erythropoietin down-regulates proximal renal tubular reabsorption and causes a fall in glomerular filtration rate in humans. *The Journal of physiology*, 2011 (6), str. 1273-1281. ISSN 0022-3751. *Doi: 10.1113/jphysiol.2010.194241.*
- 30.** *PERSSON Pontus B.*: Tubuloglomerular feedback in adenosine A1 receptor-deficient mice. *American journal of physiology*, 2001 (5). str. R1361. *Doi: 10.1152/ajpregu.2001.281.5.R1361.*
- 31.** *PERSSON Pontus B., HANSELL Peter, LISS Per*: Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney International*, 2005 (1), str. 14-22. *Doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00377.*
- 32.** *RUDNICK Michael R., GOLDFARB Stanley, WEXLER Lewis, LUDBROOK Philip A. et al.*: Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney International*, 1995 (1), str. 254-261. *Doi: 10.1038/ki.1995.32.*
- 33.** *RUSSO D., TESTA A., VOLPE L. Della, SANSONE G.*: Randomised prospective study on renal effects of two different contrast media in humans: protective role of a calcium channel blocker. *Nephron*, 1990 (3), str. 254-257. *Doi: 10.1159/000185971.*
- 34.** *SGOURALIS Ioannis, LAYTON Anita T.*: Mathematical modeling of renal hemodynamics in physiology and pathophysiology. *Mathematical Biosciences*, 2015 (1), str. 8-20. ISSN 0025-5564. *Doi: 10.1016/j.mbs.2015.02.016.*
- 35.** *SCHWARTZ George J., FURTH Susan L.*: Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*, 2007 (22), str. 1839-1848. *Doi: 10.1007/s00467-006-0358-1.*
- 36.** *SOLOMON R., BARRETT B.*: Follow-up of patients with contrast-induced nephropathy. *Kidney international*, 2006 (100), str. S46-S50. ISSN 0085-2538. *Doi: 10.1038/sj.ki.5000374.*
- 37.** *SUN Daqing, SAMUELSON Linda C., Yang Tianxin, HUANG Yuning et al.*: Mediation of tubuloglomerular feedback by adenosine: evidence from mice lacking adenosine 1 receptors. *National Academy of Sciences*, 2001 (17), str. 9983-9988. *Doi: 10.1073/pnas.171317998.*

38. *SUZUE Masashi, URUSHIHARA Maki, NAKAGAWA Ryuji, SAIJO Takahiko et al.:* Urinary angiotensinogen level is increased in preterm neonates. *Clinical and Experimental Nephrology*, 2015 (19), str. 293–297. *Doi: 10.1007/s10157-014-0977-y.*
39. *SVOBODA Lukáš:* Poškození ledvin kontrastní látkou. *Medicína pro praxi*, 2007 (10), str. 410-415.
40. *TALIERCIO Charles P., VLIETSTRA Ronald E., ILSTRUP Duane M., BURNETT John C. et al.:* A randomized comparison of the nephrotoxicity of iopamidol and diatrizoate in high risk patients undergoing cardiac angiography. *Journal of the American College of Cardiology*, 1991 (2), str. 384-390. *Doi: 10.1016/s0735-1097(10)80103-2.*
41. *TUMLIN James, STACUL Fulvio, ADAM Andy, BECKER Christoph R. et al.:* Pathophysiology of Contrast-Induced Nephropathy. *The American Journal of Cardiology*, 2006 (6), str. 14-20. *Doi: 10.1016/j.amjcard.2006.01.020.*
42. *WANG Andrew, HOLCSLAW Terry, BASHORE Thomas M., DAVIDSON Charles J. et al.:* Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney international*, 2000 (4), str. 1675-1680. *Doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00012.x.*
43. *WEISBORD Steven D., BERNARDINI Judith, MOR Maria K., HARTWIG Kathryn C. et al.:* The effect of coronary angiography on residual renal function in patients on peritoneal dialysis. *Clinical Cardiology*, 2006 (11), str. 494-497. *Doi: 10.1002/clc.4960291105.*
44. *WIDMARK Jill M.:* Imaging-related medications: a class overview. Baylor University Medical Center. *Proceedings*, 2007 (4), str. 408-417. ISSN 08998280. *Doi: 10.1080/08998280.2007.11928336.*
45. *WOOD Dan, GREENWELL Tamsin:* Surgical anatomy of the kidney and ureters. *Surgery (Oxford)*, 2016 (7), str. 315-317. *Doi: 10.1016/j.mpsur.2016.04.005.*
46. *ZHANG Fangfei, WANG Feng, LU Zeyuan.:* Advances in the pathogenesis and prevention of contrast-induced nephropathy. *Life sciences*, 2020, svazek 259, str. 1-13. ISSN 0024-3205. *Doi: 10.1016/j.lfs.2020.118379.*