

Základy prevence a léčby chronických ledvinových onemocnění

Romana Ryšavá

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN Praha

Chronická onemocnění ledvin postihují skoro desetinu naší populace a stávají se nejen medicínským, ale i sociálně-ekonomickým problémem. Nejlepším opatřením, které brání rozvoji pokročilých stadií onemocnění, je zavedení screeningových programů, které budou vyhledávat nemocné s již vzniklým renálním poškozením či ty, kteří jsou ve vysokém riziku. Základní vyšetření zahrnují stanovení sérového kreatininu a glomerulární filtrace, vyšetření močového sedimentu a proteinurie či mikroalbuminurie. Mezi opatření, která mohou výrazným způsobem zpomalit (či dokonce zastavit) progresi chronických nefropatií, patří léčba inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu či antagonisty AT1 receptoru pro angiotenzin II, důsledná léčba hypertenze s dosažením normotenze (< 140/90 mmHg) a snížení proteinurie pod 0,5 g/den. I další opatření, jako snížení příjmu bílkovin v dietě, léčba dyslipidemie, zákaz kouření, redukce hmotnosti či účinná kontrola glykemie u diabetiků, mohou významným způsobem přispívat ke snížení rizika rozvoje renálních onemocnění.

Klíčová slova: chronické onemocnění ledvin, mikroalbuminurie, proteinurie, glomerulární filtrace, nízkobílkovinná dieta.

Fundamentals of prevention and treatment of kidney diseases

Chronic kidney diseases affect nearly a tenth of our population and are becoming not only a medical issue, but also a social-economic problem. The best measures taken to prevent the development of advanced stages of disease include the implementation of screening programs to find patients with an existing renal injury or those at a high risk. Basic tests include measurement of serum creatinine and glomerular filtration rate, urine sediment analysis and proteinuria or microalbuminuria testing. Measures that can significantly slow down (or even stop) the progression of chronic nephropathies are treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II AT1 receptor antagonists, consistent hypertension management with achievement of normotension (< 140/90 mmHg), and reduction of proteinuria below 0.5 g/day. Additional measures, such as reducing dietary protein intake, treatment of dyslipidemia, no smoking, weight reduction, or effective glycemic control in diabetics, may also significantly contribute to reducing the risk of developing kidney disease.

Key words: chronic kidney disease, microalbuminuria, proteinuria, glomerular filtration rate, low-protein diet.

Prakt. lékař. 2013; 9(3): 120–122

Epidemiologie a definice postižení ledvin

Chronická onemocnění ledvin (CKD – chronic kidney disease) představují v poslední době celosvětový problém a nemocných ve vyspělých zemích neustále přibývá. V současné době se odhaduje, že každý desátý člověk v naší populaci trpí nějakou formou renálního onemocnění. Ekonomická nákladnost léčby terminálního selhání ledvin (ať již některou z forem dialýzy či transplantací ledviny; RRT – renal replacement therapy) se stává celosvětově obrovským problémem. I přes významné zlepšení současné péče je však mortalita u nemocných v PDL (pravidelné dialyzační léčeni) vysoká: 1. rok léčby přežije kolem 80 % pacientů, 5 let přežívá jen polovina nemocných. Na takto vysoké mortalitě se kromě selhání ledvin podílí i celá řada komorbidit, kterými tito nemocní trpí; především je to diabetes mellitus – DM (až 40 % nemocných v PDL jsou diabetici) a arteriální hypertenze. Obecnou snahou by tedy mělo být onemocněním ledvin předcházet, co nejdříve je rozpoznat a včas a adekvátně léčit.

CKD se kromě funkčních změn (snížení glomerulární filtrace – GF) může manifestovat také strukturálními změnami ledvin (např. při USG vyšetření ledvin) či patologickými močovými nálezy: mikroalbuminurií (MAU), proteinurií či hematurií (1). Za hranici patologické GF se považuje hodnota < 1,0 ml/s (prevalence nemocných s touto hodnotou GF se odhaduje na 4,7 %). Patologická MAU je > 30 mg/24 hod. či poměr albuminu/kreatininu (ACR) > 2,5 mg/mmol u mužů a > 3,5 mg/mmol u žen. O CKD mluvíme tehdy, pokud patologické nálezy přetrvávají déle než 3 měsíce. Velkým problémem zůstává i skutečnost, že skoro polovina pacientů o svém onemocnění ledvin vůbec neví a nezná rizikové faktory vedoucí k CKD. I proto v ČR 30–40 % nemocných vstupujících do PDL přichází tzv. z ulice; to znamená, že o CKD a selhání ledvin nevěděli a nebyli nikde sledováni (2).

Rizikové faktory pro vznik CKD a akutní poškození ledvin

Rizikových faktorů podílejících se na rozvoji CKD je celá řada (tabulka 1). Některé rizikové

faktory řadíme mezi **neovlivnitelné** (věk, pohlaví, etnikum, rodinná anamnéza ledvinového onemocnění), mezi **ovlivnitelné** pak patří stavy spojené s glomerulární hyperfiltrací (DM, hypertenze, obezita, vysoký příjem bílkovin, anémie), metabolický syndrom, dyslipidemie, patologická MAU, kouření a hyperurikemie (3). Nejrizikovějšími faktory pro vznik akutního poškození ledvin (AKI – acute kidney injury) jsou: hospitalizace, infekce či rozvoj sepse, operační výkony a zejména komorbidit vedoucí k selhávání funkce některých orgánů s nutností pobytu na JIP. Pacienti s chronickým onemocněním ledvin mají zvýšené riziko vývoje AKI a akutního zhoršení renální funkce (4).

Skrínigová vyšetření v nefrologii

Základem prevence rozvoje CKD je skrínig onemocnění ledvin, zejména u rizikových skupin nemocných. Mezi základní skrínigové metody detekce nemocných s CKD patří stanovení sérového kreatininu (S-Kr), GF, MAU, resp. proteinurie, a vyšetření močového sedimentu. Další vyšetření indikujeme až na základě nálezů ze skrínigu

Tabulka 1. Možné rizikové faktory pro vznik chronického onemocnění ledvin v obecné populaci

Klinické faktory	Socioekonomické faktory
Diabetes mellitus	Věk > 60 let
Hypertenze	Etnikum (Afroameričané, Indiáni, Hispánci)
Albuminurie	Expozice nefrotoickým látkám (chemikálie)
Hyperurikémie	Rizikové životní prostředí
Autoimunní choroby, systémové infekce	Nízký finanční příjem
Infekce močových cest	
Močové konkrementy	
Obstrukce dolních močových cest	
Stav po akutním selhání ledvin	
Rodinná anamnéza onemocnění ledvin	
Nízká porodní váha	
Snížení objemu ledvinové tkáně	
Nefrotoxické léky	

či za situace, kdy anamnestická data svědčí pro jinou příčinu renálního onemocnění (kultivační vyšetření, zobrazovací metody, imunologická vyšetření, renální biopsie).

S-kreatinin patří mezi nejběžnější a nejdostupnější metodu, podle které se dá odhadnout úroveň GF ledvin. Vylučování S-Kr z těla se děje především GF, jen malé množství se při selhávání ledvin secernuje tubuly. Vzhledem k této vlastnosti lze zjednodušeně říci, že renální clearance kreatininu (Ckr) odpovídá GF (u zdravých jedinců Ckr jen o 10–20 % převyšuje GF; u selhávajících ledvin se ale tento rozdíl zvyšuje až na dvojnásobek). Pro tyto své vlastnosti se S-Kr stal hlavním parametrem, podle kterého můžeme posuzovat funkci ledvin.

Glomerulární filtrace patří mezi základní funkční vyšetření činnosti ledvin. Vztah mezi S-Kr a GF má hyperbolickou závislost. Ke stanovení GF používáme metod **přímých**, kdy určitým způsobem GF měříme (clearance inulinu, clearance endogenního kreatininu), či **výpočtových** (eGF; estimovaná, odhadnutá GF), které vycházejí z hodnot S-Kr či cystatinu C, ke kterým přiřazujeme další proměnné, které mohou funkci ledvin ovlivnit (věk, pohlaví, hmotnost, albumin, rasa a jiné). Mezi výpočtové metody patří metoda dle Cockcrofta a Gaulta, MDRD rovnice (vycházející ze studie Modification of Diet in Renal Disease), rovnice CKD-EPI a další (5).

Proteinurie a MAU. Vyšetření močových bílkovin je jedním ze základních vyšetření v nefrologii. Stanovení velikosti proteinurie je důležité nejen pro odhad typu onemocnění, ale i k monitoraci jeho aktivity. Populační studie dále ukazují, že velikost proteinurie významně ovlivňuje rychlost progresu renálního onemocnění a je současně i závažným rizikovým faktorem KV mortality (6, 7). Za nejpřesnější a jednoduše proveditelnou metodu stanovení přítomnosti bílkoviny v moči je dnes považováno stanovení **poměru protein/kreatinin (PCR – protein/**

creatinine ratio) či **albumin/kreatinin (ACR – albumin/creatinine ratio)**. Provádí se ze vzorku moči, nejlépe první ranní (ale může se provést v kteroukoli denní hodinu). Výhodou je, že odpadá celodenní sběr moči, který navíc u řady pacientů byl spojen s vysokou chybovostí. Pokud se tato vyšetření provádějí za stejných podmínek (např. u daného jedince vždy první ranní vzorek moči), vykazují minimální variabilitu mezi vzorky a mají velkou prediktivní hodnotu (zejména ACR) (8). Jednoznačně nejdůležitější roli má vyšetření MAU v predikci vzniku a vývoje diabetické nefropatie (DN). Dva ze tří pozitivních vzorků odebraných v průběhu 3–6 měsíců již určují přítomnost incipientní DN (tedy 3. stadia onemocnění). Pacienti s DM by měli být testováni na přítomnost MAU minimálně 1x ročně. Nemocní s DM mají několikanásobně vyšší riziko progresu CKD do terminálního selhání ledvin v porovnání s nediabetiky (9).

Hematurie se nejčastěji vyšetřuje z čerstvé moči testovacím proužkem. Toto vyšetření je ale hrubě orientační a slouží k průkazu krve (resp. hemoglobinu) v moči. Přesnější je vyšetření počtu erytrocytů v močovém sedimentu či pomocí **průtokového cytometru**. Tato metoda je poměrně přesná a spolehlivá a jako referenční horní mez se uvádí 10 erytrocytů/μl. Vyšetřování erytrocyturie při časovaných sběrech (podle Addise nebo Hamburgera) se dnes již nedoporučuje, jelikož je zatíženo nepřesnostmi při sběru moči a také rozpadem určitého počtu erytrocytů během sběrové periody.

Základní léčebná opatření ovlivňující renální onemocnění

Mezi opatření, která mohou výrazným způsobem zpomalit (či dokonce zastavit) progresi CKD, patří: 1) léčba inhibitory ACE či antagonisty AT1 receptoru pro ATII (ARB), 2) důsledná léčba hypertenze s dosažením alespoň normotenze (< 140/90 mmHg), ideálně ale se snížením

krevního tlaku (TK) < 130/80 mmHg, 3) snížení proteinurie < 0,5 g/den, 4) snížení příjmu bílkovin v dietě, 5) léčba dyslipidemie, 6) zákaz kouření, 7) redukce hmotnosti a účinná kontrola glykemie u diabetiků.

Dietní opatření

Dietní a režimová opatření u nemocných s CKD mají smysl jen u stabilizovaných nemocných, pokud jsme schopni navodit vyvážený metabolický stav nemocného. Adekvátní energetická hodnota diety zaručí, že nedojde ke katabolismu vlastních bílkovin, současně ale snížený příjem bílkovin v potravě omezuje tvorbu dusíkatých metabolitů a snižuje zátěž pro reziduální nefrony. **Nízkobílkovinná dieta** vede ke snížení intraglomerulárního tlaku, důsledkem čehož je i snížení proteinurie a snížení produkce profibrogenních a růstových faktorů. Omezení zejména proteinů živočišného původu současně zajistí i snížení příjmu fosforu v dietě, což je nesmírně důležité pro udržení vyrovnaného Ca-P metabolismu. Dietu je nutné přísně individualizovat. Nutné je posoudit i stav hydratace nemocných a případně upravit příjem tekutin (sklon k hyperhydrataci mají zejména nemocní s přetrvávajícím nefrotickým syndromem a retencí tekutin) a dále i příjem soli (konzumace diety s vysokým obsahem sodíku zhoršuje TK a potencuje retenci tekutin). Denní příjem soli se doporučuje kolem 5 g NaCl. Řada nemocných s těžšími stupni CKD má sklon k hyperkalemii (z důvodu zhoršené exkrece kalia do moči a současně přítomné metabolické acidózy). Tabulka 2 ukazuje určitá dietní doporučení v závislosti na úrovni renální funkce.

Léčebná opatření – symptomatická

I přesto, že v poslední době se kritéria pro cílový TK i u nemocných s nefropatiemi omezila na doporučení zajistit normotenzi (< 140/90 mmHg), zůstává snížení hodnot TK na úroveň normálního či optimálního TK stále aktuální (10). Řada studií totiž ukazuje, že nižší TK jsou spojeny se zpomalením progresu CKD a dokonce i se snížením celkové mortality. Ve studii RENAAL, která sledovala 1513 NIDDM s manifestní nefropatií a hypertenzí, byl TK v rozmezí 140–159 mmHg spojen s vyšším rizikem selhání ledvin či úmrtí o 38 % v porovnání se skupinou, kde bylo dosaženo sTK < 130 mmHg (11). Každé zvýšení sTK o 10 mmHg oproti vstupním hodnotám vedlo k nárůstu rizika terminálního renálního selhání (ESRD) či úmrtí o 6,7 % (p < 0,007), při stejném snížení dTK došlo k poklesu rizika o 10,9 % (p < 0,01). Pacienti léčení losartanem a se vstupním pulzním TK nad 90 mmHg měli o 53 % nižší

riziko ESRD a o 35,5 % nižší riziko ESRD a úmrtí oproti nemocným, kteří byli v placebové skupině ($p < 0,003$, resp. $p < 0,02$). Řada dalších studií (např. MDRD) a metaanalýz ukazuje, že u nemocných s nefropatií je žádoucí dosáhnout cílových hodnot TK $< 125/75$ mmHg, jelikož při těchto hodnotách dochází k signifikantnímu snížení rizika progresu nefropatie a poklesu GF. Kromě ovlivnění GF má intenzivnější kontrola TK vliv i na pokles MAU, resp. proteinurii (studie UKPDS). U diabetiků 2. typu se předpokládá, že snížení středního arteriálního tlaku o 10 mmHg zpomalí pokles GF o $3,7 \pm 0,9$ ml/min/rok nezávisle na použité léčbě. Pokud se do kombinace léčby přidá i ACEi, pak může dojít k zpomalení úbytku o dalších $3,4 \pm 1,7$ ml/min/rok nezávisle na kontrole TK. U skupiny nemocných s nefropatiemi bez DM jsou čísla podobná, $3,5$ ml/min/rok při optimální kontrole TK a $4,2$ ml/min/rok při současné léčbě ACEi. U těchto nemocných léčba ACEi snížila riziko zdvojnásobení S-Kr o 30 % a riziko vzniku ESRD o 31 % v porovnání se skupinou, kde cílové hodnoty TK byly dosaženy konvenční léčbou bez ACEi. Nutné je zohlednit i další rizikové faktory, které mohou přispívat k progresi CKD, a to je proteinurie. Proteinurie $> 1,0$ g/den je jednoznačně považována za rizikový faktor progresu. Jako **léky první volby** pro snížení proteinurie a zpomalení progresu CKD jsou opět považovány především ACEi, dále ARB nebo jejich kombinace (studie COOPERATE, studie IMPROVE) (12, 13). Prokázaný pozitivní efekt na snížení proteinurie mají i blokátory kalciových kanálů non-dihydropyridinového typu.

Dalšími léky, které mají vliv na snížení proteinurie/MAU a zpomalení progresu CKD, jsou inhibitory aldosteronu (spironolakton či eplerenon) a novější léky přímo inhibující renin (aliskiren). Některé další slibné léky s antiproteinurickým efektem čekají na potvrzení svého účinku ve větších, klinických a randomizovaných studiích (např. inhibitory endotelinového receptoru jako avosentan či vazopeptidázový inhibitor omapatrilat).

Nemocní s CKD mají velmi často i změny v lipidovém spektru, a to zejména zvýšené hodnoty TG a VLDL, méně pak LDL. Ten se významně zvyšuje u nemocných s nefrotickým syndromem. HDL cholesterol bývá naopak snížen. Pozitivní efekt podávání statinů u nemocných s CKD potvrdily i některé recentní studie (14). Kromě snížení hladiny celkového cholesterolu a LDL se předpokládá i jakýsi *pleotropní* účinek statinů (snížení proteinurie je zřejmě dáno stabilizací některých proteinů v GBM a zlepšením endotelální dysfunkce, dále snížením zánětlivé reakce

Tabulka 2. Doporučená dieta v závislosti na funkci ledvin (upraveno podle 16)

	S-Kreatinin 150–250 μ mol/l	S-Kreatinin 250–400 μ mol/l	S-Kreatinin 400–500 μ mol/l
Bílkoviny (g/kg/den)	0,8 (50 % vysoce kvalitního proteinu)	0,5–0,7 (70 % vysoce kvalitního proteinu)	0,5–0,6 (70 % vysoce kvalitního proteinu) + ketoanalogy AMK
Energie (kJ/kg/den)	140–150	150	150–160
Fosfáty (g/den)	1,0–1,2	0,8	0,6
Sodík (mmol/den)	Volný	80–100	80–100
Kalium (mmol/den)	Volný	55–65	40–50
Kalcium (g/den)	S ohledem na plazmat. hladiny	0,5–1,0	1,0–1,5

AMK – aminokyseliny

a inhibicí některých růstových faktorů v cévách a intersticiu). Dávkování statinů je potřeba upravit u nemocných s těžší formou CKD. Kombinace s fibráty se u těžších forem CKD nedoporučuje pro riziko myotoxicity. Již delší dobu se předpokládá renoprotektivní účinek vitaminu D, který je dán jeho antiproliferativním účinkem na T lymfocyty a bloádou TGF β . Také byl popsán jeho inhibiční efekt na expresi genu pro renin a jeho ochranný vliv před poškozením podocytů. Tento předpoklad potvrdila i studie podávající parikalcitol (selektivní aktivátor receptoru pro vitamin D) (15). V léčené skupině došlo k poklesu proteinurie v průměru o 17,6 % ($\pm 47,8$ %), zatímco ve skupině placebové se proteinurie zvýšila o 2,9 % (± 19 %; $p = 0,04$). U celkem 57 % léčených nemocných došlo k poklesu proteinurie o alespoň 10 %.

Z pohledu metabolické vyrovnanosti je potřeba korigovat metabolickou acidózu, která je u těžších stupňů CKD přítomna a může zhoršovat i renální kostní chorobu (CKD-MBD; CKD mineral and bone disorder). U těžších hyperfosfatemii dáváme přednost nekalciovým vazáčům fosfátů (sevelamer či lanthanum karbonát), které účinně snižují koncentraci fosfátů v séru a nezatěžují nemocné vysokou dávkou kalcia (riziko extraoseálních kalcifikací). V úpravě Ca-P metabolismu používáme preparáty vitaminu D, ať již ve formě provitaminu (alfakalcidol), či aktivního metabolitu vitaminu D (kalcitriol). Pro prognózu nemocných je velmi důležitá i úprava anémie, která těžší formy CKD doprovází. Hlavní příčinou této anémie je nedostatečná syntéza erythropoetinu v selhávajících ledvinách, nicméně roli zde hraje i zkrácené přežívání erytrocytů, uremické toxiny, deficit železa, folátů a vitaminu B12. Léčba anémie s převládající renální složkou prostřednictvím ESA (erythropoiesis stimulating agents) by měla být zahájena při poklesu Hb < 100 g/l. Při vyšších hladinách Hb se ESA podávají za situace, kdy nemocný má symptomatické projevy anémie, např. dušnost či anginu

pectoris. Cílové hodnoty Hb při léčbě jsou dnes doporučovány v rozmezí 100–120 g/l. Hodnoty Hb > 130 g/l jsou již považovány za nebezpečné, zejména u kardiaků. Při podávání ESA je současně nutné zajistit adekvátní zásoby železa.

Léčebná opatření – specifická

Specifická léčebná opatření u jednotlivých onemocnění ledvin zahrnují zejména imunosupresivní léky (kortikosteroidy, cyklofosfamid, azathioprin, mykofenolát mofetil, cyklosporin A či některé monoklonální protilátky) patří do rukou zkušeného nefrologa, který je seznámen nejen s vhodností jejich použití, ale zejména s kontraindikacemi podávání a možnými nežádoucími účinky léčby.

Literatura

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39: S1.
2. Rychlík I, Nehézová K. Epidemiologie chronického onemocnění ledvin. Pokroky v oboru nefrologie 2009; 3(1): 4–10.
3. Tesař V. Renální riziko, koncept a kalkulace individuálního rizika. Pokroky v oboru nefrologie 2009; 3(1): 11–20.
4. Hsu C-Y, Ordonez JD, Chertow GM, et al. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. Kidney Int 2008; 73: 101–107.
5. Doporučení České nefrologické společnosti a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP k vyšetření glomerulární filtrace. Aktuality v nefrologii 2009; 15: 129–139.
6. Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege HL, et al. An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. Kidney Int 2004; 66(Suppl. 92): S18–21. PREVEND Study.
7. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet 2010; 375(9731): 2073–2081.
8. Lamb EJ, MacKenzie F, Stevens PE. How should proteinuria be detected and measured? Ann Clin Biochem 2009; 46: 205–217.
9. Brancati FL, Whelton PK, Randall BL, et al. Risk of end-stage renal disease in diabetes mellitus: a prospective cohort study of men screened for MRFIT. Multiple Risk Factor Intervention Trial. JAMA. 1997; 278(23): 2069–2074.
10. Monhart V. Hypertenze a renální riziko. Pokroky v oboru nefrologie 2009; 3(1): 21–26.

11. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–869.

12. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117–124.

13. Bakris GL, Ruilope L, Locatelli F, Ptaszynska A, Pieske B, deChamplain J, Weber MA and Raz I. Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: Results of the IMPROVE study. *Kidney Int* 2007; 72: 879–885.

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

15. Fishbane S, Chittineni H, Packman M, et al. Oral paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuria: a randomized trial. *AJKD* 2009; 54: 647–662.

16. Teplan V. Chronická renální insuficience a selhání ledvin. In: Teplan: Nefrologie. V. díl edice Vnitřní lékařství. Triton 2003, Praha. pp. 133–139.

Článek přijat redakcí: 18. 3. 2013

Článek přijat k publikaci: 17. 4. 2013

prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
rysavar@vfn.cz

