

CHRONICKÁ RENÁLNÍ INSUFICIENCE SPOLEČNÝM POHLEDEM PRAKTICKÉHO LÉKAŘE A NEFROLOGA

MUDr. Soňa Štěpánková, MUDr. Stanislav Šurel, MUDr. Jitka Řehořová

Hemodialyzační středisko, Interní hepatogastroenterologická klinika FN a LF MU, Brno

Studie z posledních let popisují dramatický nárůst výskytu chronických onemocnění ledvin s jejich selháváním – každý 10. člověk má některou z forem ledvinového poškození.

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin mají 10násobně vyšší riziko úmrtí na infarkt myokardu či mozkovou příhodu. Jednoduché vyšetření moči, krve a krevního tlaku mohou poukázat na časné známky ledvinového onemocnění. Pokud je onemocnění ledvin odhaleno včas, jsme schopni léčbou a režimovými opatřeními jeho progresi zpomalit či dokonce zastavit. Časné zjištění a léčba chronického onemocnění ledvin nejenže zpomalí či zastaví jeho progresi do nezvratného ledvinového selhání, ale současně významně redukuje incidence kardiovaskulárních onemocnění, která jsou celosvětově nejčastější příčinou předčasné smrti. Je proto naprosto nutné zintenzivnit multioborovou spolupráci v časné diagnostice i léčbě pacientů s renálním onemocněním. Centrální koordinační role praktického lékaře je zcela zásadní.

Klíčová slova: chronická renální insuficience, kardiovaskulární riziko, ACE-I.

Med. Pro Praxi 2008; 5(3): 98–100

Úvod

Prevalence chronické renální insuficience (CHRI) celosvětově narůstá v důsledku stárnoucí populace a „epidemie“ diabetes mellitus 2. typu. Nemocní s CHRI mají vysoké riziko kardiovaskulárních onemocnění. Odhaduje se, že v České republice je konzervativní léčba chronického selhání ledvin indikována až u 50 000 nemocných (7).

Terminologie, vymezení pojmů

Pojem **chronická renální insuficience** vymezuje je nemocné se sníženou funkcí ledvin, u nichž zatím nedošlo k jejich konečnému nezvratnému selhání.

Terminální selhání funkce ledvin – často označované **ESRD** z anglického termínu end-stage renal disease – znamená konečné stadium, kdy již není možné udržet homeostázu celého organismu bez náhrady funkce ledvin – tj. hemodialýzy, peritoneální dialýzy nebo transplantace ledviny.

Uremie je souhrn klinických příznaků (symptomů), které jsou důsledkem retence odpadních látek metabolismu bílkovin a poruchy rovnováhy vody a iontů.

Hyperazotemie je naopak **pojem laboratorní** a značí zvýšení serové hladiny urey a kreatininu. V praxi se často setkáváme se zaměňováním hyperazotemie za uremii (7).

Stadia chronického onemocnění ledvin

Chronické onemocnění ledvin je již i v české literatuře označováno zkratkou **CKD** (chronic kidney disease) a rozděluje se do 5 stadií dle glomerulární filtrace (GF) (tabulka 1).

Měření glomerulární filtrace v praxi

Je několik způsobů, jak měřit GF. 24hodinový sběr moče na stanovení clearance kreatininu je nepraktický a je zdrojem mnoha chyb (2).

Pro výpočet GF v ambulanci praktického lékaře i všeobecného internisty je doporučováno použití rovnice **Cockcrofta a Gaulta**.

Zadáme-li do biochemické žádanky při odběru krve hmotnost nemocného, laboratoř nám může přímo vyhodnotit i GF dle Cockcrofta Gaulta.

$$\text{Clear. kreat. (ml/s)} = \frac{(140 - \text{věk}) \times \text{hmotnost (kg)}}{72 \times \text{s-krea (}\mu\text{mol/l)}}$$

U žen násobíme výsledek 0,85.

Výsledek může být ale zkreslen u lidí se svalnatým habitem (zvýšení s-krea, neboť jeho tvorba závisí na svalové hmotě) a naopak u vegetariánů je snížena tvorba kreatininu při bezmasé stravě.

K odhadu stupně renální insuficience se nelze spokojit se samotným serovým kreatininem, neboť jeho hodnota může být „ještě v mezích normy“ a přitom již může být signifikantní snížení GF (mladý svalnatý muž a starší astenická žena mohou mít stejný s-krea a přitom budou mít odlišné GF).

Tabulka 1. Stadia CKD		
Stadium	charakteristika	GF (v ml/s/1,73m ²)
1	normální nebo zvýšená GF	nad 1,5
2	mírné snížení GF	1,5–1,0
3	střední snížení GF	1,0–0,5
4	těžké snížení GF	0,5–0,25
5	selhání ledvin (ESRD)	pod 0,25

Příčiny CHRI

Nejčastější příčiny CHRI jsou v našich zemích širších chronické glomerulonefritidy, diabetická nefropatie a vaskulární onemocnění ledvin.

Ovlivnění progresy CHRI

Nejdůležitější faktory progresy CHRI jsou uvedeny v tabulce 2. Konzervativní léčbu, tedy dietu a farmakoterapii, je nutno zahájit co nejdříve – již v časném stadiu renální insuficience.

Jedině tak lze oddálit terminální selhání funkce ledvin co nejefektivněji.

Léčba hypertenze

Hypertenze je přítomna u 60–80 % nemocných s CHRI a významně u nich zvyšuje kardiovaskulární morbiditu i mortalitu (6). U všech nemocných by měla být snaha docílit TK do 130/80 mm Hg. U diabetiků 1. typu s mikroalbuminurií je doporučený TK do 125/75 mm Hg. Pozor ale na hypotenzní hodnoty TK u starších polymorbidních nemocných s výraznými aterosklerotickými změnami a náchylností k vazokonstrikci v ledvinách.

Základem farmakologické léčby hypertenze jsou inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu

Tabulka 2. Příčiny progresy CHRI

progrese základního renálního onemocnění, vyšší věk, mužské pohlaví, genetika
hypertenze
proteinurie
hyperfosfatemie
hyperlipoproteinemie
metabolická acidóza
hyperglykémie

(ACE-I) a antagonisté angiotensinového receptoru AT1 (sartany). Obě lékové skupiny vedou i ke snížení tlaku v glomerulu a následně snížení proteinurie, čímž pozitivně ovlivňují 2. nejdůležitější faktor progresu CHRI.

ACE-I

Léčbu můžeme zahájit u jakéhokoli stupně renální insuficience, tedy i v pokročilém stadiu. Začínáme nízkou úvodní dávkou, kterou postupně navyšujeme. Cílem je dosáhnout maximální tolerovatelné dávky ACE-I (např. trandolapril 4 mg/den – event. dávkové ekvivalenty ostatních ACE-I). Vyšší dávky ACE-I mají výrazný antiproteinurický efekt, aniž by více ovlivňovaly systémový TK. Proto jsou dobře tolerovány i u normotenzních nemocných, pokud dávku zvyšujeme postupně. Do budoucna je vysoce pravděpodobné, že doporučené dávky ACE-I budou ještě vyšší. ACE-I s duálním vylučováním (fosinopril, trandolapril, spirapril) jsou obecně považovány u renální insuficience za bezpečnější.

Úskalí léčby ACE-I

Při léčbě ACE-I může dojít ke zvýšení s-krea. Zvýšení o 20–25 % výchozí hodnoty, které neprogreduje, nevyžaduje přerušení léčby. Progredující zvýšení o více než 30 % nutí k ukončení léčby ACE-I a pátrání po možných příčinách:

- hemodynamicky významné stenózy renálních tepen
- snížený intravaskulární objem (diuretika, snížená hydratace, srdeční selhání, ascites, otoky při hypoalbuminemii)
- zvýšená renální vasokonstrikce při léčbě nesteroïdními antirevmatiky, cyklosporinem.

Akutní selhání ledvin po nasazení ACE-I se zpravidla asymptomatické, je provázené hyperkalemií a skoro vždy je reverzibilní po vysazení ACE-I a diuretik. Kontrola s-krea a s-K se doporučuje na konci 1. týdne po nasazení ACE-I.

Obecně lze doporučit při nasazování ACE-I nemocným s CHRI dodržení těchto opatření:

- lék nasazovat při oběhové stabilitě nemocného
- vyvarovat se nesteroidním antirevmatikům (hypoperfuze v ledvinách při renální vasokonstrikci)
- POZOR na kombinaci s verospironem či amiloridem – riziko hyperkalemie

Tabulka 3. Potraviny s vysokým obsahem draslíku

peckovité ovoce (zejména sušené), banány
špenát, rajský protlak, kapusta, brokolice, houby (zejména sušené)
luštěniny
ořechy, ovesné vločky,
syrové brambory

- diabetici mají při léčbě ACE-I vyšší riziko hyperkalemie
- opatrně na kombinaci s diuretiky (hypoperfuze v ledvinách při snížené hydrataci)
- při sklonu k vyšší kalemii nasadit dietu s omezením draslíku – přehled potravin s vysokým obsahem kalia je uveden v tabulce 3. Při K nad 5,6 mmol/l ACE-I raději vysadit.

Sartany

Antiproteinurický efekt sartanů je prakticky identický jako u ACE-I, mají ale méně nežádoucích účinků (kašel, hyperkalemie). Stejně jako u ACE-I by se měly používat co nejvyšší dávky. V současnosti se doporučuje buď telmisartan 80 mg/den nebo losartan 100 mg/den. Losartan má navíc výhodu urikosurického účinku, telmisartan zase výhodného metabolického profilu díky účinku na PPAR gama receptory.

Není-li dosaženo adekvátní kontroly TK a/nebo proteinurie, dáváme kombinační léčbu ACE-I a sartany.

Ostatní skupiny antihypertenziv

Kalciové blokátory a centrálně působící antihypertenziva (moxonidin, rilmenidin,) je možno používat v CHRI bez omezení (1).

Betablokátory: přehled redukce dávkování jednotlivých betablokátorů podává tabulka 4.

Pro přehlednost je tabulka doplněna o některá často používaná léčiva, která je nutno v CHRI redukovat (1).

V CHRI ztrácí svou účinnost thiazidová diuretika. Cca od hladiny s-krea 220 μmol/l jsou nahražována furosemidem. Dávku furosemidu je většinou nutno zvyšovat se zhoršující se funkcí ledvin. Maximální denní dávka je 2 gramy, zpravidla se ale vystačí s dávkou do 1 gramu.

Nízkoproteinová dieta

Dieta s omezeným příjmem bílkovin – tj. omezením masa a masných výrobků, mléka a mléčných výrobků – vede ke snížení proteinurie. Při nízkobílkovinné dietě je současně snížen příjem fosforu a tím příznivě ovlivněna hyperfosfatemie.

Tabulka 4. Dávkování vybraných léčiv v CHRI

název	CKD III – IV (% z terap. dávky)	CKD V (% z terap. dávky)
metoprolol	100 %	100 %
acebutolol	50 %	50 %
betaxolol	100 %	50 %
atenolol	50 % á 48 hodin	50 % á 96 hodin
carvedilol	100 %	100 %
sotalol	30 %	15 – 30 %
amiodaron	100 %	100 %
propafenon	100 %	100 %
digoxin	50 % á 36 hodin	25 % á 48 hodin

Dříve byly doporučovány diety s velmi přísnou redukcí bílkovin, což ale vedlo k malnutrici. Současné doporučení jsou uvedena v tabulce 5. Pokud má nemocný výraznou proteinurii, tak se denní příjem bílkovin navyšuje o hodnotu ztráty bílkovin močí.

Součástí nízkobílkovinné diety je substituce ketoanalogy esenciálních aminokyselin – preparát Ketosteril tbl. Podává se až 12 tbl za den a jeho preskripce je omezena na nefrology.

Léčba hyperlipidemie

Nemocný s CHRI má vysoké kardiovaskulární riziko (tj. nad 5 %) a není již proto nutno stanovovat odhad rizika dle nomogramů SCORE.

Volba mezi statinem a fibrátem se drží stejných zásad jako u ostatní populace. Statiny není nutno redukovat a fenofibrát se snižuje při pokročilejší CHRI na 100 mg/den.

Kompenzace diabetu

Hyperglykemie je nezávislým rizikovým faktorem progresu CHRI. Proto by měla být snaha o co nejtěsnější kompenzaci DM.

S progresí CHRI se snižuje spotřeba exogenního inzulínu – inzulín se retinuje a je nebezpečí hypoglykemie. Celkové snížení dávky inzulínu může být o více než 50 %, zejména v terminálním stadiu selhání ledvin.

Sekundárním projevem CHRI je anemie (viz dále). Hladina glykovaného hemoglobinu (HbA1) bývá při anemii falešně nižší.

Zcela bezpečným perorálním antidiabetikem je gliquidon (Glurenorm) – bez nutnosti redukce dávkování. U lehčího stupně CHRI se dá volit i mezi glipezidem (Minidiab), repaglinidem (Novonorm) a rosiglitazonem (Avandia).

Biguanidy (metformin) jsou kontraindikovány. Mohou se podávat do hladiny s-krea cca 150 μmol/l, pokud není přítomno současně srdeční selhávání nebo respirační insuficience. V těchto případech je vysoké riziko laktátové acidózy (tkáňová ischemie – hypoxemie je hlavním etiologickým činitelem).

Inhibitory alfa glukosidasy (Glucobay) se nedoporučují. Lék se sice nevstřebává, vstřebávají se ale jeho metabolity.

Orgánové komplikace CHRI

1. Kardiovaskulární postižení

Úmrtnost na kardiovaskulární (K-V) onemocnění je u CHRI 10–20krát vyšší než u běžné populace stejného věku a pohlaví (3). Až 45 % dlouhodobě

Tabulka 5. Doporučené omezení bílkovin ve stravě

hladina s-krea (μmol/l)	množství bílkoviny na kg hmotnosti a den
150–250	0,8
nad 250	0,6 + ketoanalogy

dialyzovaných umírá na K-V komplikace. Příčina je multifaktoriální.

2. Anemie

Hlavní příčinou anemie u CHRI je nedostatek erythropoetinu, železa, vitamínu C, vitamínu B₁₂, kyseliny listové, pyridoxinu. V terapii používáme preparáty železa – vesměs perorálně, ale u dialyzovaných nemocných i intravenózně. Řídíme se především hladinou sérového ferritinu – měla by být alespoň 200 ng/ml.

Specifickou léčbu anemie u nemocných s CHRI představuje erythropoetin. V ČR je dostupný pod firmními názvy Aranesp, Eprex, Neo Recormon. Aplikuje se buď podkožně nebo intravenózně a to nemocným v predialýze a zejména pak v chronickém dialyzačním programu. Preskripce léku je vázána na nefrology.

3. Renální kostní nemoc

Při ledvinové nedostatečnosti dochází k poruše Ca- P metabolismu a hyperparatyreóze (HPT). Příčinou je jednak nedostatek aktivního vitamínu D (vázne jeho aktivace v ledvinách) a z toho pramenící hypokalcemie, a jednak hyperfosfatemie ze sníženého vylučování fosforu (P) ledvinami. Dochází k postižení kostí, kloubů a zejména k rozvoji tepenných kalcifikací. Jedná se o multisystemové onemocnění a nově se používá terminologie Chronic Kidney Disease – Bone and Mineral Disorder (CKD –BMD).

a) terapie hyperfosfatemie

Základem je dieta se sníženým obsahem fosforu do 1 gramu/den. Přehled potravin s vysokým obsahem fosforu (tudíž nevhodných) je v tabulce 6.

Tabulka 6. Potravin s vysokým obsahem fosforu

sardinky, vnitřnosti (játra)
luštěniny, mák, ořechy, mandle, celozrnné výrobky
vaječný žloutek, sýry
kakao, Coca Cola

Ke snížení absorpce fosforu z GIT se podávají střevní vazáče: CaCO₃ tbl, Calcium aceticum tbl, Renagel (= sevelamer hydrochlorid), Fosrenol (lanthan carbonat). Vazáče P je nutno užívat v průběhu jídla. Renagel a Fosrenol jsou zástupci nekalciových vazáčů a podávají se zejména nemocným s mediokalcinózou, u nichž by se kalciové vazáče neměly indikovat. Renagel navíc prokazatelně snižuje LDL cholesterol a má prokázaný pozitivní účinek na tepenné kalcifikace (4, 5). Renagel a Fosrenol je preskripčně vázán na nefrology, CaCO₃ tbl nemá preskripční omezení.

b) další terapie HPT

V léčbě sekundární HPT se používá aktivní forma vitamínu D – kalcitriol – v ČR dostupný pod firmními názvy Rocaltrol a Osteo D6. Podává se perorálně.

Analogem vitamínu D je Zemplar (parikalcitol) – aplikuje se i v dialyzovaném nemocném.

Relativně nově je na českém trhu Mimpara tbl (cinacalcet). Snižuje s-Ca, s-P i s-PTH.

Léčbu vitamínem D i Mimparou řídí a preskribuje nefrolog.

4. Ostatní orgánové komplikace

- endokrinopatie (snížená gonadální funkce), – snížení imunity

- gastrointestinální projevy (nechutenství, nauzea)
- malignity (zvýšený výskyt uroepiteliálního karcinomu). U pokročilé CHRI mohou být v důsledku retence lehké zvýšené některé Tu markery.
- pruritus – polyneuropatie

Závěr

Nemocný s CHRI vyžaduje multidisciplinární přístup. Často je v péči více odborných ambulancí a mnohdy je obtížné racionálně skloubit doporučení jednotlivých specialistů a přitom se vyhnout polypragmázii a případně nevhodným lékovým kombinacím.

Bylo by již nad rámec tohoto sdělení věnovat se problematice dialyzovaných a transplantovaných nemocných z pohledu praktického lékaře.

MUDr. Soňa Štěpánková

Interní hepatogastroenterologická klinika FN a LF MU
Hemodialyzační středisko
Jihlavská 20, 652 00 Brno
e-mail: sstepankova@fnbrno.cz

Doporučení pro praktické lékaře

- Alfa omegou léčebných opatření je zpomalení progresu CHRI a snížení K-V mortality.
- Základem léčby hypertenze jsou ACE-I nebo sartany, ev. jejich kombinace. Ve stadiu CKD 3 a 4 je obvyklá léčba kombinací 3–4 antihypertenziv.
- **Praktický lékař** se může podílet na edukaci nemocného stran nízkobílkovinné diety, event. diety s omezeným příjmem fosforu či kalia, jsou-li zvýšené jejich serové hodnoty.
- Naopak do rukou **nefrologa** spadá léčba anemie erythropoetinem, léčba hyperparatyreózy (vazáče P, vit. D, Mimpara), dále zajištění očkování proti IH-B (nejlépe již při hladině s-krea kolem 200 µg/l – kdy se dá očekávat lepší imunitní odpověď než u vyššího stupně renálního selhání). Očkování je v této indikaci pro nemocné zdarma. Nefrolog by měl v „pravou chvíli“ připravovat nemocného na některou z náhrad funkce ledvin – hemodialýza, peritoneální dialýza, transplantace ledviny.
- Praktický lékař by měl nemocného se známkami CHRI odeslat k nefrologovi již v časném stadiu. Někdy se tak zachytí nefropatie léčitelné kauzálně (např. některé glomerulonefritidy indikované k léčbě imunosupresí). V ostatních případech může nefrolog navrhnout praktickému lékaři algoritmus léčby a omezit se na nefrologické kontroly v delších časových intervalech.

Literatura

1. Aronoff GR et al. Drug Prescribing in Renal Failure. Philadelphia. American College of Physicians 1999: 24–37.
2. Badr KF. Measuring filtration function in clinical practice. Curr Opin Nephrol Hypertens 2006; 15: 643–647.
3. Bailie G. Clinical practice guidelines in nephrology: evaluation, classification, and stratification of chronic kidney disease. Pharmacotherapy 2005; 25: 491–502.
4. Blacher J et al. Arterial calcification and cardiovascular risk in ESRD. Hypertension. 2001; 38: 938–942.
5. Chertow GM et al. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. Kidney Int 2002; 62: 245–252.
6. Mailloux LU. Hypertension in patients with chronic renal disease. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 63–73.
7. Teplan V a kol. Praktická nefrologie. Praha: Grada Publishing 2006: 351–367.