Chronické onemocnění ledvin

MUDr. Jan Vachek[1,2], MUDr. PhDr. Oskar Zakiyanov[1,3], prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA[1]
[1]Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha
[2]Farmakologický ústav 1. LF UK, Praha
[3]Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha

Chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease; CKD) je chorobný stav se závažnými a dalekosáhlými medicínskými a sociálními důsledky včetně potenciálně enormních nákladů pro zdravotní systém, pokud není včas rozpoznáno a léčeno. Protože obvykle nemocnému nečiní žádné subjektivní obtíže, bývá často diagnostikováno pozdě. Vzhledem ke globálnímu demografickému vývoji a epidemii civilizačních onemocnění se počet nemocných s chronickým onemocněním ledvin a přidruženými komplikacemi nadále zvyšuje. To klade nároky na lékaře primární péče a odborníky z ostatních oborů, kteří se s těmito pacienty budou setkávat stále častěji. Předkládané sdělení pojednává o epidemiologii, etiologii, rizikových faktorech selhání ledvin, uvádí aktuální nomenklaturu, klasifikaci, klinický obraz a možnosti diagnostiky, uvedeny jsou možnosti náhrady funkce ledvin a novější léčebné přístupy. Cílem sdělení je podat ucelený přehled o tomto frekventním a závažném onemocnění.

Klíčová slova: chronické onemocnění ledvin (CKD), hemodialýza, peritoneální dialýza, transplantace ledviny.

Chronic kidney disease

Chronic kidney disease (CKD) is a serious public health issue with far-reaching medical and social consequences including the enormous cost to the public health system. Since the patients with CKD frequently present with small subjective symptomatology, the condition is recognized late in many cases. Given the global demographics and the dramatic expansion in the number of patients with CKD and associated diseases, a working knowledge of this renal disease is a prerequisite for the practicing physicians including primary care physicians and specialists. The present review aims to assist a clinician to day-to-day manage of patients with CKD and introduces the issues from the epidemiology, etiology, and risk factors of end-stage kidney disease progression. Furthermore, the review introduces the currently used classification of CKD, describes clinical picture and provides the diagnosis options of this condition. The article also mentions the current options of renal replacement therapy and depicts the novel approaches in therapy of CKD patients.

Key words: chronic kidney disease (CKD), hemodialysis, peritoneal dialysis, renal transplant.

Interní Med. 2012; 14(3): 107–110

Chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease; CKD) definuje doporučení globální nefrologické iniciativy (K/DOQI; 2002) jako poškození ledvin trvající minimálně tři měsíce:

- s patologickými strukturními změnami ledvin (histopatologie) nebo známkami poškození ledvin (proteinurie, albuminurie, hematurie, sonografické změny) nebo
- se snížením glomerulární filtrace (GFR) pod 60 ml/min/1,73 m^2 tělesného povrchu bez ohledu na přítomnost známek poškození ledvin

Aktualizace těchto doporučení zdůrazňuje i nutnost kalkulace individuálního rizika u každého nemocného a zahrnutí albuminurie jako rizikového faktoru progrese selhávání ledvin.

Nově prosazované označení „chronické onemocnění ledvin" je tedy širší pojem než dosud široce používaný termín „chronická renální insuficience", popř. „chronické selhání ledvin", protože zahrnuje i chorobné stavy s poškozením ledvin s dosud normální glomerulární filtrací. Jde o stav, který vede k progredující a ireverzibilní ztrátě funkce ledvin.

Epidemiologie

Dle amerických i evropských epidemiologických studií má cca 10–15 % dospělé populace chronické onemocnění ledvin ve stadiu 3–5, což v podmínkách České republiky znamená minimálně půl milionu osob s již významným snížením funkce ledvin. Podle epidemiologické studie NHANES byla v letech 1999–2004 prevalence chronického onemocnění ledvin ve všech stadiích v dospělé severoamerické populaci 16,8 %, což představuje oproti rokům 1988–1994 nárůst o téměř 16 %. Ten je dán především rostoucí prevalencí diabetu a metabolického syndromu. V roce 2009 bylo v České republice léčeno hemodialýzou 5763 nemocných (dalších 458 nemocných potom peritoneální dialýzou). Roční náklady na hemodialýzu u jednoho nemocného se v České republice aktuálně pohybují minimálně okolo 1 milionu korun. Součinem tohoto údaje a počtu dialyzovaných nemocných docházíme k téměř šesti miliardám Kč, které vynakládá systém veřejného zdravotního pojištění na léčbu této zatím poměrně malé skupiny nemocných, přičemž se dá dle dosavadního vývoje předpokládat setrvalý nárůst. Vysoké náklady na hemodialýzu představují proto zásadní problém všech ekonomik, např. evropské země vynakládají přibližně 3 % svých rozpočtů na dialyzační léčbu. Pacienti s terminálním selháním ledvin, léčení dialýzou, pocházejí v 90 % případů z rozvinutých zemí (1, 2).

Etiologie

Ke vzniku a rozvoji chronického onemocnění ledvin vedou suverénně nejčastěji diabetes mellitus 2. typu (cca 30 % se vzrůstající tendencí (↑)) a vaskulární příčiny (arteriální hypertenze, arterioskleróza – v cca 22 % (↑)). Zejména incidence diabetu 2. typu, a tím i diabetické nefropatie jako příčiny terminálního selhání ledvin, má celosvětově narůstající trend a představuje tak svými ekonomickými následky enormní hrozbu pro zdravotnické systémy. Onemocnění glomerulů (častá u mladších ročníků) vedou k selhání ledvin cca ve 12 % případů (↔), následovány jsou intersticiálními nefritidami (8 %, ↓). Mezi raritnějšími diagnózami jsou dědičné nefropatie (zejména polycystické onemocnění ledvin – 5 % (mírně ↓), diabetes mellitus 1. typu – 3 % (mírně ↓) a systémová onemocnění – 4 % (↔),

Tabulka 1. Hlavní rizikové faktory ovlivňující progresi chronického selhání ledvin

Neovlivnitelné rizikové faktory	Ovlivnitelné rizikové faktory
■ Typ onemocnění ledvin ■ Věk ■ Pohlaví ■ Etnické faktory ■ Geny ■ Rodinná anamnéza	■ Proteinurie ■ Hypertenze ■ Glykemie (diabetes mellitus) ■ Dietní zvyklosti – příjem bílkovin ■ Anémie ■ Metabolický syndrom ■ Krevní lipidy ■ Obezita ■ Hyperurikemie ■ Kouření

v méně než 10 % není příčina chronického selhání ledvin zjištěna.

Hlavní rizikové faktory ovlivňující progresi chronického selhání ledvin uvádí tabulka (1–4).

Patofyziologie a klinický obraz

Chronické onemocnění ledvin z jakékoli příčiny (viz výše) má progresivní průběh, který končí stadiem konečného selhání (CKD 5) s nutností náhrady renální funkce. Progrese je charakterizována glomerulosklerózou, tubulointersticiální fibrózou a vaskulární sklerózou (2–4). V zachovalých glomerulech dochází ve snaze udržet funkci ledvin ke kompenzatornímu zvýšení intraglomerulárního tlaku se vznikem hyperfiltrace. Tu zvyšuje dále zejména přítomnost arteriální hypertenze. Na zvýšení tlaku v glomerulech se podílí především angiotenzin II, který vede ke zvýšené produkci cytokinů a růstových faktorů ke glomerulární hypertrofii a hyperplazii a též ke zvýšení jejich permeability. Důsledkem je proteinurie, která postupně vede k progresivní glomerulosklerózе, dále pak i k poškození tubulů a postupnému svráštění ledvin. Podkladem tubulointersticiální fibrózy je poškození tubulárních buněk, které vede k stimulaci zánětlivých mediátorů. Tím dochází ke stimulaci fibroblastů a rozvoji fibrózy. Vaskulární skleróza vede k intersticiální ischemii, což způsobuje fibrózu intersticia. Vedle popsaného konceptu (teorie hyperfiltrace) existuje více teorií mechanizmu progrese renální insuficience, např. role přímého poškození podocytů.

Při progresi CKD pod určitou hodnotu (50 ml/min.) již nestačí kompenzační snížení tubulární resorpce a navýšení tubulární sekrece některých látek, výsledně dochází k poklesu vylučování řady látek do moči a k retenci řady látek včetně iontů (kalia, fosforu, v pokročilých stadiích sodíku a vody), ale též k retenci tzv. uremických toxinů (např. amoniaku, fenolů, derivátů guanidinu, alifatické a aromatické aminy), vázne i odstranění řady léků. Jako hlavní komplikace CKD se označují vznik renální osteodystrofie (včetně úlohy sekundární hyperparatyreózy), poruchy nutrice (např. vznik protein-kalorické malnutrice) včetně asociace s chronickým zánětlivým stavem, dále anémie (snížení produkce erytropoetinu), hyperlipidemie a zvýšené kardiovaskulární riziko. Kardiovaskulární komplikace u pacientů s CKD můžeme rozdělit na akutní (hlavně vyšší výskyt srdečních arytmií včetně maligních forem i z důvodu hyperkalemie), ale i komplikace spojené s akcelerovanou aterosklerózou včetně všech forem akutních koronárních příhod (nestabilní angina pectoris, akutní infarkt myokardu a náhlá smrt), dále akcelerovaná hypertenze a CMP, chronické neakutní formy ICHS, vznik hypertrofie levé komory, kardiomyopatie, kardiální dysfunkce až do obrazu chronického srdečního selhávání, setrvalé poruchy rytmu. Další orgánové komplikace zahrnují poruchy gastrointestinálního traktu, neurologické včetně vzniku uremické encefalopatie, autonomní periferní neuropatie, dermatologické včetně pruritu a řadu dalších. Časné rozpoznání CKD a léčba přidružených komplikací jako renální anémie, renální osteodystrofie, malnutrice, hyperlipidemie a kardiovaskulární choroby umožňují zlepšení prognózy těchto pacientů, zlepšení klinického stavu a kvality života.

Klinické příznaky chronického onemocnění ledvin jsou nespecifické, v časném stadiu zjišťujeme sklon k polyurii, zvýšení krevního tlaku, otoky, případně nespecifický diskomfort v bedrech. V pozdějších stadiích si nemocní stěžují na únavu, bolesti hlavy, svědění kůže, pohledem zjišťujeme bledost nebo kožní kolorit barvy mléčné kávy. Ani tyto příznaky nemusí nemocného nutit vyhledat lékaře. „Uremickými symptomy" poslední fáze renálního selhání, dnes naštěstí díky dobré dostupnosti náhrady funkce ledvin vídanými jen zcela výjimečně, jsou nejčastěji nauzea a zvracení, váhový úbytek, pokles diurézy a známky uremické encefalopatie (spavost, zmatenost, konvulze, kóma).

Úskalí diagnostiky

Prvním a nejčastěji provedeným vyšetřením je stanovení sérového kreatininu a urey, které je cenově velmi nenáročné a dostupné kdekoli i ve statimovém režimu. Hodnota kreatininu však nezávisí jen na aktuální renální funkci, nýbrž i na různých dalších faktorech jako věk, pohlaví, hmotnost, na dietním přívodu bílkovin nebo na stavu svalstva. Například u starších žen s normální nebo sníženou hmotností může být při již významně snížené funkci ledvin hladina kreatininu ještě v mezích normy a funkce ledvin se tak mohou zdát ještě normální. Tento jev se označuje „creatinine blind range" – chybějící vzestup kreatininu, dokud GFR nepoklesne pod 60 ml/min. Pokud je zvýšený sérový kreatinin, lze předpokládat, že funkce ledvin je snížena již cca o polovinu! Glomerulární filtrace odhadovaná z kreatininu je též relativně nadhodnocena při kachexii, jaterní cirhóze, při podávání některých léků ovlivňujících tubulární sekreci kreatininu. Kreatinin se při poklesu renální funkce zvýšeně secernuje v tubulech, což též vede k relativnímu nadhodnocení GFR.

Močovina v séru se k odhadu glomerulární filtrace nehodí, protože se sice filtruje, ale přibližně z poloviny (dle stavu hydratace) reabsorbuje v tubulech. Vyšetření močoviny u nemocných se selháním ledvin má význam hlavně v hodnocení tíže urémie. Podstatně přesnější metodou je měření clearance kreatininu ze 24hodinového sběru moči, které je však časově náročné, často zatížené chybou na straně pacienta nebo personálu a také v praxi nepoužitelné, je-li třeba znát funkci ledvin ihned, např. potřebujeme-li rozhodnout o dávkování léku. V praxi se proto používají vzorce (1, 3–5), z nichž lze odhadnout GFR na základě hodnoty sérového kreatininu, věku, hmotnosti a pohlaví. V souladu s doporučeními K/DOQI se vzorec MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) používá k určení stadia CKD. Byl však i svými autory podroben kritice, některými je nyní preferován např. vzorec Lund-Malmö (www.egfr.se) nebo CKD-EPI (5).

Stadia CKD

Podle platné klasifikace se chronické onemocnění ledvin dělí do pěti (šesti) stadií (tabulka 2).

Vyšetřovací metody

Kromě pečlivé anamnézy (mj. nefropatie v rodině, doba trvání hypertenze a diabetu, údaj o abnormálních nálezech v moči v minulosti, podrobná farmakologická anamnéza), fyzikálního vyšetření (kožní kolorit, vzhled sliznic, stav hydratace, známky urémie, stav srdce a cév) a laboratorních vyšetření (kompletní iontogram včetně Ca, P), azotemické parametry, krevní obraz, vyšetření krevních plynů, HbA_{1c}, parametry metabolizmu železa, parathormon, 1,25-dihydroxycholekalciferol, lipidogram, moč + sediment, clearance kreatininu, proteinurii, ev. nově cystatin C a poměr protein/kreatinin v moči)) indikujeme zpravidla sono ledvin a močových

Tabulka 2. Stadia chronického onemocnění ledvin

Stadium	eGFR (ml/min.)	eGFR (ml/sec.)	Komentář
CKD 1	> 90	> 1,5	Normální hodnoty GFR – ke stanovení dg. CKD 1 je nutný patologický nález na ledvinách neovlivňující jejich funkci, např. proteinurie či přítomnost cyst
CKD 2	60–89	1–1,49	Mírné zhoršení funkce ledvin jako u CKD1
CKD 3 (A, B)	45–59 (3A) 30–44 (3B)	0,75–0,99 (3A) 0,5–0,74 (3B)	Dg. CKD 3 – CKD 5 je postavena výhradně na snížení clearance kreatininu pod 60 ml/min.
CKD 4	15–29	0,25 0,49	
CKD 5	< 15	< 0,25	

cest, podle okolností rtg srdce a plic (posouzení hydratace, tvaru srdce), echokardiografické vyšetření (hypertrofie, chlopenní vady, známky perikarditidy), při nejasnosti onemocnění, které vedlo k onemocnění ledvin, pak event. i renální biopsii, zejména, je-li přítomen močový nález.

Diferenciální diagnóza

Hlavní diferenciální diagnózou je akutní selhání ledvin. K odlišení těchto dvou stavů s odlišnou léčbou a prognózou pomohou anamnestické údaje (onemocnění ledvin v rodinné a osobní anamnéze, starší laboratorní nálezy) a nález tzv. stigmat chronické renální insuficience (uremický kolorit, normocytární normochromní anémie, zvýšení sérového parathormonu, obraz svráštění ledvin při ultrazvukovém vyšetření).

Další možnou diferenciální diagnózou je „acute-on-chronic renal failure", tedy akutní selhání ledvin nasedající na jejich chronické onemocnění.

Léčba chronického onemocnění ledvin

Každý nemocný se záchytem chronického selhání ledvin by měl být odeslán do nefrologické poradny ke stanovení diagnózy, sledování nefrologem mají být všichni pacienti s CKD 3B až 5. Vhodná léčba chronického onemocnění ledvin může oddálit nutnost náhrady funkce ledvin o řadu let. I pokud není onemocnění ledvin kauzálně ovlivnitelné, lze při pečlivé dispenzarizaci v nefrologické poradně optimálně načasovat náhradu funkce ledvin, do níž tak nemocný vstupuje připraven (výběr metody náhrady funkce ledvin, očkování, zajištěný cévní přístup – ev. katétr pro peritoneální dialýzu, kontakt s transplantačním centrem – zařazení do čekací listiny k transplantaci ledviny, ideálně pak preemptivní transplantace od žijícího dárce ještě před nutností zahájení dialýzy). Je možná i včasná prevence komplikací pokročilé nefropatie (anémie, kostní nemoc, acidóza, hyperhydratace se zátěží). Naopak neplánované akutní zahájení dialyzační léčby (tzv. pacienti z ulice) znamená pro nemocného větší zátěž a potenciálně větší množství komplikací (nutnost dočasné kanylace centrálních žil, oddálení možnosti transplantace ledviny, nutnost hospitalizace) (2, 3, 6).

Konzervativní terapie chronického onemocnění ledvin zahrnuje především léčbu základního onemocnění, je-li to možné (např. diabetes, glomerulonefritida). Dalším základním principem léčby je dobrá kontrola krevního tlaku, který představuje rizikový faktor progrese renální insuficience a zvyšuje kardiovaskulární riziko. Cílové hodnoty TK jsou pod 130–139/80–85 mm Hg, potenciálně pak při dolní hranici uvedeného rozmezí (7). Většinou je zapotřebí kombinace antihypertenziv, v níž by neměl chybět ACE-inhibitor nebo sartan pro nefroprotektivní efekt. Je zapotřebí vyvarovat se nefrotoxických substancí – vysokoosmolární kontrastní látka k radiologickému vyšetření nebo četné léky (například aminoglykosidová antibiotika, nesteroidní antiflogistika). Zde je nutné upozornit i na kontraindikaci podávání kontrastních látek s gadoliniem, užívaných při magnetické rezonanci. U každého užívaného léku je třeba zohlednit změněnou farmakokinetiku při renální insuficienci, především u léčiv vylučovaných ledvinami. Úprava vnitřního prostředí zahrnuje nastavení příjmu tekutin a titraci diuretické terapie, kdy je třeba mít na paměti, že při hodnotě sérového kreatininu nad 200 µmol/l působí již jen kličková diuretika. Je nutné pamatovat i na riziko hyperkalemie (dieta, edukace nemocného, úprava medikace). Ke kompenzaci chronické metabolické acidózy spojené mj. s rizikem zvýšené resorpce kostní se užívá bikarbonát. Souběžně je třeba identifikovat a včas ovlivnit kardiovaskulární rizikové faktory. Své místo v konzervativní terapii chronického selhání ledvin má i dieta se sníženým obsahem bílkovin (např. 0,8 g/kg tělesné hmotnosti), diety s velmi nízkým obsahem bílkovin (např. 35 g/den) již byly opuštěny, protože vedly k malnutrici a ve svém důsledku ke zhoršení prognózy nemocných (3).

Náhrada funkce ledvin (RRT – renal replacement therapy) a transplantace ledviny

K náhradě funkce ledvin lze využít hemodialýzu nebo peritoneální dialýzu, optimálním řešením je transplantace ledviny. RRT je indikována při poklesu renální funkce do stadia CKD 5, při nekontrolovatelné hypertenzi, nezvládnutelné hyperhydrataci, symptomech urémie (perikarditida, encefalopatie, krvácení, gastritida), konzervativně neovlivnitelných poruchách acidobazické rovnováhy a výrazné hyperkalemii. Většina nemocných v České republice (přes 90 %) je léčena hemodialýzou. Rovnocennou alternativou je peritoneální dialýza, která má oproti hemodialýze některé výhody (větší autonomie pacienta, flexibilnější rozvržení času, nezávislost na dialyzačním středisku, nižší výkyvy objemu tělních tekutin a nižší alterace renální perfuze a s tím spojené delší přetrvávání reziduální funkce ledvin, menší kardiovaskulární zátěž – není nutný cévní přístup, zahájení je možné v krátké době po zavedení katétru, očišťování krve probíhá plynule a nikoli skokově jako při hemodialýze). Peritoneální dialýza též představuje nejvhodnější metodu k překlenutí období mezi selháním ledvin a transplantací. Nevýhodou je možnost použití jen u kooperujících pacientů s dostatečným zázemím, dalšími kontraindikacemi jsou těžká obezita, střevní vývod a srůsty po břišních operacích.

Transplantace ledviny je optimální léčebná varianta u konečného selhání ledvin. Jde již o rutinní chirurgický zákrok používaný více než 60 let (první transplantace od kadaverózního dárce – 1950 (USA), od žijícího dárce 1954 (USA a Francie), první v ČR 1961 (Hradec Králové)). V České republice je transplantována ledvina cca 350 pacientům ročně, většině z nich (asi 320) od kadaverózních dárců.

Ve srovnání s dialýzou je transplantace spojena s lepší prognózou, kvalitou života a s významně nižšími náklady pro zdravotní systém. S lepšími výsledky je spojena transplantace ledviny od žijícího dárce. V rozporu s obecným přesvědčením již není kompatibilita krevních skupin dárců nezbytným předpokladem. V České republice je možné provést tzv. cross-over transplantaci mezi dvěma páry s inkompatibilní krevní skupinou. Ve světě (např. Japonsko, Švédsko, SRN – Freiburg, Stuttgart) se rozvíjí v posledních deseti letech transplantace od AB0 inkompatibilního žijícího dárce – díky pokrokům v imunosupresivní léčbě a po přípravě imunoabsorpcí, jíž se odstraní protilátky proti příjemcově krevní skupině.

Závěr

Chronické onemocnění ledvin je závažný, progredující stav, který je často podceňován a který vede k závažným komplikacím, mimo jiné pak při progresi do nutnosti náhrady funkce ledvin i k velmi vysoké finanční zátěži celého zdravotního systému. Počet nemocných s CKD se nadále zvyšuje. K nemocnému s CKD je nutný komplexní přístup, každý pacient s onemocněním ledvin v jakémkoli stádiu by měl být vyšetřen nefrologem, ve stadiích CKD 3B – 5 je nefrologická dispenzarizace nutná. Optimální metodou náhrady funkce ledvin je transplantace ledviny od žijícího dárce. Při pečlivé dispenzarizaci a odpovídající spolupráci je možné dosáhnout dobré kvality života.

Literatura

1. El-Nahas EA, Bello AM. Chronic kidney disease: the global challenge. The Lancet 2005; 365, 9456: 331–340.
2. Trivedi HS, Pang MM, Campbell A, et al. Slowing the progression of chronic renal failure: economic benefits and patients' perspectives. Am J Kidney Dis 2002; 39: 721–729.
3. Keller CK, Geberth SK. Praxis der Nephrologie. Heidelberg: Springer 2007.
4. Steddon S, et al (Ed.). Oxford Handbook of Nephrology and Hypertension. Oxford: OUP 2006.
5. Jabor A, Straka L, Franeková J. Několik poznámek k současnému pohledu na určování eGFR. FONS, 2009, 3: 27–28.
6. Tiefenthaler M, Gritsch B, Zotter K, Mayer G. Reduced costs of hospitalization at the start of hemodialysis by previous creation of an AV-fistula. Investigation of the Austrian system of financing data of incident patients from 1999 to October 2000 at the Landeskrankenhaus Innsbruck University Clinic. Acta Med Austriaca 2003; 30: 121–126.
7. Mancia G, Laurent S, Agabiti- Rosei L, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27: 2121–2158.

Článek přijat redakcí: 20. 12. 2011
Článek přijat k publikaci: 31. 1. 2012

MUDr. Jan Vachek
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
jan.vachek@gmail.com