

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA
Všeobecné lékařství

Diplomová práce

**PREVENCE PROGRESE CHRONICKÝCH
ONEMOCNĚNÍ LEDVIN**

**THE PREVENTION OF PROGRESSION
OF CHRONIC KIDNEY DISEASES**

Vypracovala: Alexandra Havlásková

Vedoucí práce: MUDr. Jiří Žabka CSc.

Praha
2006

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem práci vypracovala samostatně, a že jsem všechny použité informační zdroje uvedla v seznamu literatury.

V Praze 25.1.2006

Poděkování

Děkuji všem, kteří mě při psaní práce podporovali, a zejména vedoucímu práce MUDr. Jiřímu Žabkovi CSc. za odborné vedení a trpělivost.

V Praze 25.1.2006

Shrnutí

Ztráta určitého kritického množství renální tkáně (přibližně 50% nefronů) způsobí, že proces chronického renálního poškození nezávisle progreduje až do chronického renálního selhání, i když aktivita primárního onemocnění již vyhasla.

Ozřejnění těchto škodlivých procesů nám pomáhá terapeuticky zasáhnout a zpomalit rozvoj chronického renálního selhání, a oddálit tak nutnost dialýzy nebo transplantace ledvin. Nejdůležitějšími faktory progresu chronického onemocnění ledvin se v současnosti jeví glomerulární hypertenze a glomerulární hypertrofie, systémová hypertenze a proteinurie. Konečným histologickým obrazem ledvinného selhání je fokálně segmentální glomeruloskleróza a fibróza intersticia.

Dlouhodobé konzervativní léčení v řadě případů oddálí dialyzační léčbu. Léčebná strategie konzervativního léčení chronické renální insuficience (CHRI) zahrnuje kausální léčbu základního onemocnění (je-li možná), efektivní léčbu hypertenze (systémové i glomerulární), podávání nízkobílkovinných diet, snížení proteinurie, případně léčbu dalších metabolických poruch (Ca-P metabolismu, hyperlipidemie, acidózy a anémie).

Jako nejúčinnější pro terapii hypertenze se ukázaly být inhibitory renin-angiotensinového systému (ACEi) a blokátory angiotensinu (AT1 blokátory), které ovlivňují jednak systémovou hypertenzi, ale současně snižují intraglomerulární tlak. Tím redukuje míru proteinurie. Na proteinurii má také vliv restrikce příjmu proteinů.

Summary

Loss of critical mass of renal tissue (approximately 50% nephrons) causes, that the process of renal injury is independently progressing into chronic renal failure even though the activity of underlying disease has extinguished.

Making clear this detrimental processes allow us to intervene therapeutical and slow down the development of chronic renal failure and put off the need of dialysis and renal transplation. The most important factors of progression of chronic renal failure seem to be glomerular hypertension and hypertrophy, systemic hypertension and proteinuria. The endstage histological image is focal segmental glomerulosclerosis and interstitial fibrosis.

Long-term conservative therapy helps delay dialysis treatment. The strategy of conservative therapy of chronic renal insufficiency includes causative treatment of the underlying disease (if possible), effective control of hypertension (both systemic and glomerular), administration of low-protein diet, decrease in proteinuria, treatment of other metabolic disorders (Ca-P metabolism, hyperlipidemia, acidosis, anemia).

Of the most benefit appear to be the ACEi and AT1 blockers. They decrease both the systemic blood pressure and the intraglomerular pressure, thus reducing the rate of proteinuria. The reduction of protein intake in a diet decreases the rate of proteinuria, too.

Obsah

1. Úvod do problematiky chronického onemocnění ledvin
2. Chronická onemocnění ledvin
 - 2.1 Možnosti prevence vzniku chronického onemocnění ledvin
 - 2.2 Definice chronického onemocnění ledvin
 - 2.3 Klasifikace stádií chronického onemocnění ledvin
 - 2.4 Fáze progresu chronického onemocnění ledvin
3. Faktory a mechanismus progresu chronických onemocnění ledvin
 - 3.1 Mechanismus progresu chronických onemocnění ledvin
 - 3.2 Faktory progresu chronických onemocnění ledvin
 - 3.2.1 Systémová hypertenze a její vliv na progresi chronických onemocnění ledvin
 - 3.2.1.1 Medikamentózní terapie
 - 3.2.1.2 Režimová opatření
 - 3.2.2 Intraglomerulární hypertenze
 - 3.2.3 Renin-angiotensinový systém a jeho funkce v progresi chronických onemocnění ledvin
 - 3.2.3.1 Působení angiotensinu II
 - 3.2.3.2 Způsoby vzniku angiotensinu II
 - 3.2.3.3 Medikamentózní ovlivnění reninangiotensinového systému
 - 3.2.3.1.1 Terapie inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu ACEi
 - 3.2.3.1.2 Terapie blokátory AT1 receptorů angiotensinového systému
 - 3.2.4 Role proteinurie v progresi chronického onemocnění ledvin
 - 3.2.4.1 Mechanismus působení proteinurie
 - 3.2.4.2 Proteinurie a tubulointersticiální poškození ledvin
 - 3.2.4.3 Proteinurie a její vliv na funkci podocytů
 - 3.2.4.4 Dietní omezení příjmu bílkovin jako doporučené režimové opatření

- 3.2.5 Význam endotelinu v progresi chronických onemocnění ledvin
- 3.2.6 Oxidativní stres a jeho podíl na progresi chronických onemocnění ledvin
- 3.2.7 Hyperlipidemie
 - 3.2.7.1. Mechanismus působení lipidů
 - 3.2.7.2. Terapie hyperlipidemie
- 4. Metabolická acidóza jako doprovodný jev chronického onemocnění ledvin
 - 4.1 Mechanismus vzniku metabolické acidózy
 - 4.2 Důvody pro nasazení terapie
 - 4.3 Terapie metabolické acidózy
- 5. Souhrn mechanismů vedoucích k nevratnému poškození ledvin
- 6. Soubor doporučení k prevenci progresu chronického selhání ledvin
 - 6.1 Doporučení americké nefrologické společnosti National Kidney Foundation
 - 6.2 Obecná doporučení k prevenci progresu chronického onemocnění ledvin
- 7. Sociální a ekonomické dopady chronického selhání ledvin
- 8. Závěr

1. Úvod do problematiky chronického onemocnění ledvin

Chronické onemocnění ledvin je progredující stav se značným dopadem na morbiditu a mortalitu pacientů. Vzhledem k nezastupitelné roli ledvin v regulaci homeostázy vede jejich insuficience k závažné poruše funkce téměř všech orgánových systémů. Časné stanovení diagnózy a zahájení terapie umožní zpomalit progresi onemocnění, zachovat stávající kvalitu života a zlepšit prognózu pacienta. Praktičtí lékaři mohou pomoci screeningových vyšetření identifikovat pacienty s přítomnými rizikovými faktory, zahájit včasnou léčbu, a zlepšit tak prognózu chronického onemocnění ledvin.

2. Chronická onemocnění ledvin

Mezi dvě nejčastější příčiny vzniku chronických onemocnění ledvin patří diabetes melitus a hypertenze. Jsou zodpovědné za vznik dvou třetin případů. Mezi další příčiny patří glomerulonefritidy, vrozená dědičná onemocnění (polycystické ledviny), onemocnění na imunitním podkladě (systémový lupus erytematodes), časté záněty ledvin a obstrukce močových cest (močové kameny, tumory). K poškození ledvin může dojít i v důsledku dlouhodobého užívání některých léků, např. analgetik. V důsledku progredujícího onemocnění dochází u řady pacientů k chronickému selhání ledvin, kdy jako terapeutické opatření přichází do úvahy pouze dialýza nebo transplantace ledvin. Obě tato krajní řešení přinášejí sebou závažné důsledky jak pro pacienta, tak pro společnost. Vzhledem k finanční náročnosti této léčby a její dostupnosti jen pro určitý počet pacientů je jistě na místě vážně se zamyslet nad současnými možnostmi prevence chronických onemocnění ledvin.

2.1 Možnosti prevence vzniku chronického onemocnění ledvin

Prevence vzniku některých onemocnění ledvin (glomerulonefritidy, polycystické ledviny,...) není možná. Je proto třeba se zaměřit na prevenci sekundární, tj. zejména na zpomalení zhoršování funkce ledvin. K nejdůležitějším, a současně nejdostupnějším opatřením patří kontrola krevního tlaku. U pacientů s diabetickým poškozením ledvin představuje nejlepší prevenci optimální kompenzace glykémie.

Některým dalším onemocněním ledvin lze předcházet dodržováním obecně známých pravidel. Důraz se klade především na dodržování zásad zdravého životního stylu – racionálního stravování, zajištění dostatečné pohybové aktivity, udržování optimální tělesné hmotnosti. Pacient by se měl vyvarovat nadužívání léků, především analgetik, dodržovat pitný režim a vyhnout se podchlazení organismu. Na místě je také přestat kouřit.

2.2 Definice chronického onemocnění ledvin

Chronickou renální insuficiencí (CHRI) rozumíme stádium chronických renálních onemocnění, kdy funkce ledvin klesne na takovou úroveň, že dochází k výrazným změnám ve složení extracelulární tekutiny. Současně se projevují metabolické změny podmíněné nedostatečnou exkreční schopností, ale i změnami v metabolicko-endokrinní funkci ledvin. Tyto změny jsou vystupňovány při zátěži organismu (trauma, operace, infekce, zvýšený přívod bílkovin, tekutin, elektrolytů ap.).

Chronické selhání ledvin (CHRS) je stav, kdy funkce ledvin je snížena natolik, že ledviny nejsou schopny udržet normální složení vnitřního prostředí ani za bazálních podmínek.

Americká nefrologická společnost National Kidney Foundation (NKF) definuje chronické onemocnění ledvin jako stav poškození renálního parenchymu, kdy hodnota glomerulární filtrace (GFR) poklesne na dobu delší než tři měsíce na hodnotu menší než 60 ml/minutu na 1,73 m² tělesného povrchu. Při této hodnotě GFR je obvykle sérová koncentrace kreatininu vyšší než 132,6 μmol/l u mužů a 114,9 μmol/l u žen. Chronické onemocnění ledvin může být také definováno jako stav, kdy exkrece albuminu do moči přesáhne 300 mg/den nebo poměr albumin/kreatinin v moči je vyšší než 200 mg albuminu na 1 g kreatininu (6).

2.3 Klasifikace stádií chronického onemocnění ledvin

Současné směrnice americké nefrologické společnosti Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI 2002) klasifikují chronická onemocnění ledvin (CKD- chronic kidney disease) do pěti stádií:

Stadium 1: Zde jsou zařazeni pacienti s normální glomerulární filtrací a se známkami poškození ledvin, jako např. mikroalbuminurií/proteinurií, hematurií nebo s histologickými změnami.

Stadium 2: Zde jsou zařazeni pacienti s glomerulární filtrací (GF) v rozmezích od 89 do 60 ml/min/1,73 m². Toto stadium je označeno jako mírné chronické onemocnění ledvin.

Stadium 3: Ve stadiu středního chronického onemocnění ledvin se nacházejí pacienti s GF v rozmezích od 59 do 30 ml/min.

Stadium 4: Jako stadium těžkého chronického onemocnění ledvin je označován stav, kdy u pacientů se pohybuje GF v rozmezí mezi 29 a 15 ml/min.

Stadium 5: Stadium číslo pět představuje chronické renální selhání s GF menší než 15 ml/min (K/DOQI 2002). V tomto stadiu se musí zvážit léčba metodou náhrady funkce ledvin ve formě dialýzy nebo transplantace ledvin (1).

U pacientů v prvním a druhém stadiu onemocnění ledvin není přesně zjištěno, kolik jich bude progredovat do chronického renálního selhání (CHRS). U pacientů ve stadiu tři až pět dochází k postupné progresi téměř vždy. V průběhu onemocnění podstatná část pacientů dosahuje stavu, kdy dochází k akceleraci nebo deceleraci procesu progresu. Akcelerace progresu může nastávat spontánně nebo v důsledku sekundárních komplikací, jako jsou infekce, dehydratace organismu, obstrukce močového traktu nebo změny krevního tlaku (1).

2.4 Fáze progresu chronického onemocnění ledvin

Progresi chronických renálních onemocnění lze rozdělit do dvou dvou fází: **V první fázi** onemocnění je zánik nefronů podmíněn základním patologickým procesem. Jakmile však redukce počtu fungujících nefronů dosáhne určitého stupně, dochází v residuálních glomerulech k závažné hypertrofii, na které se významně podílí aktivace růstových faktorů. Progrese renálního onemocnění tímto vstupuje do **druhé fáze**, ve které se uplatňuje zánik nefronů mechanismem nezávislým na základním renálním onemocnění. Aktivace růstových faktorů může být způsobena řadou mechanismů, např. cytokiny, hyperlipidemií, makromolekulárními depozity v mesangiu, zvýšeným metabolismem v glomerulech, hemodynamickými změnami. V hypertrofických glomerulech však postupně dochází ke skleróze, a tím dalšímu zániku nefronů. Funkční i morfologické změny současně postihují i renální tubuly. Tyto změny mohou následně indukovat

tubulointersticiální fibrózu, která následně ovlivňuje rychlost progresu. Naším cílem musí být u co největšího počtu pacientů nasadit účinnou léčbu již v počátcích první fáze onemocnění.

3. Faktory a mechanismus progresu chronického onemocnění ledvin

3.1 Mechanismus progresu chronických onemocnění ledvin

Progresu chronických nefropatií, projevující se postupným snižováním funkce ledvin přes renální insuficienci až k terminálnímu nezvratnému selhání ledvin, je složitý a komplikovaný proces, ve kterém hraje důležitou roli řada hemodynamických i nehemodynamických mechanismů. Prvotní patologický proces poškozující základní anatomické struktury ledviny (glomeruly, tubuly, intersticiium, cévní řečiště) může působit dlouhodobě (trvalá progresu u polycystických ledvin), případně může jeho aktivita po určité době vyhasnout spontánně, nebo vlivem léčby (imunosupresivní léčba chronických glomerulonefritid). V případě, že předchozím poškozením již došlo k zániku určité kritické části tkáně ledviny, může být zbývající, dosud funkční tkáň (residuální nefrony) dále poškozována i při vyhasnutí či léčebném potlačení aktivity základního onemocnění. Progresivní úbytek funkce ledvin je v tomto období způsoben vlivem sekundárních faktorů, které již s aktivitou primárního onemocnění ledvin nesouvisí (2).

Experimentální data ukazují, že k progresivnímu zhoršování renálních funkcí dochází v důsledku kompenzatorních hemodynamických změn, které vznikají jako reakce na ztrátu nefronů. Residuální nefrony hypertrofují, snižuje se arteriolární rezistence a zvyšuje celkový průtok krve nefronem. Tonus aferentní arterioly klesá více než eferentní, proto intraglomerulární tlak stoupá a zvyšuje se množství filtrátu produkovaného nefronem. Dlouhodobá intraglomerulární hypertenze spolu s hypertrofií glomerulů a proteinurií vede k neúměrnému přetížení dosud funkčních residuálních nefronů. Výsledkem je fokálně segmentální glomeruloskleróza a tubulointersticiální fibróza.

3.2 Faktory progresse chronických onemocnění ledvin

K nejdůležitějším léčbou ovlivnitelným faktorům progresse chronických onemocnění ledvin patří zvýšený systémový krevní tlak, intraglomerulární hypertenze, glomerulární hypertrofie a proteinurie. Mezi další faktory, které mají vliv na progresi onemocnění, patří účinek endotelinu, oxidativní stres, hyperlipidemie a metabolická acidóza.

3.2.1 Systémová hypertenze a její vliv na progresi chronických onemocnění ledvin

Systémová hypertenze může jako primární příčina způsobit poškození ledvin nebo jako sekundární faktor urychlit progresi chronického onemocnění ledvin. Naopak postižení ledvin je nejčastější příčinou vzniku sekundární hypertenze se všemi jejími důsledky, především na kardiovaskulární systém. Nebezpečí systémové hypertenze spočívá v možnosti přenesení vysokého krevního tlaku do glomerulů s následným vznikem intraglomerulární hypertenze. Nasazení účinné antihypertenzní léčby představuje proto jeden z nejdůležitějších faktorů při zabránění progresse chronické insuficience ledvin.

Krevní tlak u osob s postižením ledvin by měl být snížen na 130/85 mmHg, u proteinurických nefropatií (při ztrátě bílkovin močí vyšší než 1g/24 hod) ještě na nižší hodnoty 125/75 mmHg. Čím je onemocnění ledvin pokročilejší z hlediska závažnosti renální insuficience, tím je důležitější dosáhnout normalizace krevního tlaku (2).

3.2.1.1 Medikamentózní terapie

Z široké nabídky antihypertenziv se jako nejúčinnější ukázaly ACE inhibitory a AT 1 blokátory, které ovlivňují renin-angiotensinový systém (RAS), a působí tak přímo na příčinu intraglomerulární hypertenze. Intraglomerulární hypertenze vzniká právě v důsledku aktivace RAS. ACE inhibitory působí preferenčně dilataci eferentní arterioly a tím snížení intraglomerulárního tlaku. Jako další účinek nastupuje redukce proteinurie.

Jiná antihypertenziva (především dihydralaziny, diuretika či beta - blokátory) mají při srovnatelném účinku na systémový krevní tlak významně nižší efekt na hypertenzi intraglomerulární, protože neovlivňují tonus vas eferens. Naopak, zejména hydralaziny, ale i krátkodobě působící blokátory kalciových kanálů (např. nifedipin) působí vazodilataci

aferentní arterioly, takže snížení systémového krevního tlaku nemusí být doprovázeno stejným snížením tlaku intraglomerulárního. Sekundární aktivace systému renin-angiotenzinu při systémové vazodilataci může navíc vyvolat i vazokonstrikci eferentní arterioly. Tento nepříznivý účinek nemají zřetelně vyjádřen antagonisté kalcia bez dihydropyridinové struktury v molekule (3).

3.2.1.2 Režimová opatření

Důraz je kladen především na dodržování zásad racionální výživy, snížení tělesné hmotnosti u obézních a zařazení vhodné pravidelné pohybové aktivity přiměřené věku a zdravotnímu stavu pacienta.

K dalším doporučením patří omezení příjmu soli. V omezeném počtu studií se prokázalo, že vysoký příjem soli zhoršuje progresi experimentálně navozeného renálního poškození. Sůl může akcelarovat poškození ledvin přes produkci růstového faktoru TGF β . Klinické důkazy poukazují na to, že restrikce příjmu soli optimalizuje antihypertenzní a antiproteinurický efekt ACEi a AT1 blokátorů a non-dihydropyridinových Ca blokátorů. The National Kidney Foundation doporučuje snížit příjem soli na 80-120 mmol/den u pacientů s hraniční hypertenzí 140/90 mmHg a ve stadiu CKD jedna až čtyři, zároveň v kombinaci s antihypertenzní léčbou (1).

3.2.2 Intraglomerulární hypertenze

Intraglomerulární hypertenze vzniká jednak specifickými glomerulárními pochody, ale také přeneseným působením systémového tlaku.

Na důležitost renálního perfuzního tlaku poukazují případy pacientů s glomerulopatií (např. poststreptokokovou glomerulonefritidou nebo diabetickou nefropatií), kteří měli zároveň unilaterální stenózu renální artérie. U těchto pacientů se rozvinulo jednostranné selhání ledvin, protože hypoperfundovaná ledvina byla relativně chráněna.

Změny renální hemodynamiky způsobují následující faktory:

- Kompenzatorní odpověď ledvin na ztrátu nefronů ve snaze udržet celkovou hodnotu glomerulární filtrace.

- Primární renální vasodilatace.
- Vzestup intraglomerulárního tlaku jako důsledek snahy udržet stálé hodnoty glomerulární filtrace. Je pravděpodobné, že tento mechanismus je zprostředkován sníženým průtokem přes macula densa, čímž se následně aktivuje tubuloglomerulární zpětná vazba (3).

Za přispění předchozích faktorů se rozvíjí glomerulární hypertrofie, která dále zhoršuje poškození glomerulů. Mechanismy, kterými glomerulární hypertenze a hypertrofie navozují poškození glomerulů, nejsou v současnosti ještě zcela objasněny (3). Pravděpodobně se zde účastní vícečetné faktory:

- Dochází k přímému poškození endoteliálních buněk podobným mechanismem, který pozorujeme u účinků systémové hypertenze.
- Větší síly působící na stěnu glomerulů a větší průměr glomerulů může způsobit odloučení epiteliálních buněk glomerulů od endoteliálních buněk kapilární stěny. Tyto oblasti dovolují zvýšený průtok vody a solutů. Velké cirkulující makromolekuly (IgM, fibrinogen, komplement) nemohou však překonat bazální glomerulární membránu a hromadí se v subendoteliálním prostoru. Akumulace těchto hyalinních deposit postupně zužuje kapilární lumen a snižuje se glomerulární perfuze a filtrace.
- Zvýšená proteinová nálož mesangiálních buněk je stimuluje k vyšší produkci cytokinů a extracelulární matrix. Uvolnění cytokinů jako např. TGF β (transforming growth factor β – růstový faktor) a PDGF (platelet-derived growth factor – destičkový růstový faktor) přispívá dále k rozvoji glomerulárního poškození zvýšením syntézy matrix. Experimentální studie ukazují, že uvolnění TGF β ovlivňuje vznik glomerulosklerozy (3).

3.2.3 Renin-angiotensinový systém a jeho funkce v progresi chronických onemocnění ledvin

K dalším faktorům, které se podílí na progresi chronických onemocnění ledvin, patří renin-angiotensinový systém. Jeho veškeré komponenty se nacházejí v ledvinách. Konečným efektem renin-angiotensinového systému (RAS), který zvyšuje tonus aferentní i eferentní arterioly a moduluje intraglomerulární kapilární tlak a glomerulární filtraci, je angiotensin II. Ten uplatňuje svůj vasokonstrikční účinek především na postglomerulárních arteriolách.

V důsledku jeho působení vzrůstá hydrostatický tlak v glomerulu a zvyšuje se glomerulární filtrace. Vysoký intraglomerulární kapilární tlak následně zvětšuje poloměr pórů v glomerulární membráně. Tím porušuje její selektivní funkci, a proto membránou mohou pronikat i makromolekuly (4).

3.2.3.1 Působení angiotensinu II

Angiotensin II působí systémovou vazokonstrikci, retenci soli a vody a aktivaci sympatiku. Dále reguluje intraglomerulární tlak. Působí preferenčně konstrikci eferentní arterioly, čímž dochází ke zvýšení intraglomerulárního tlaku. Je to současně růstový faktor, který má vliv na vznik glomerulární hypertrofie.

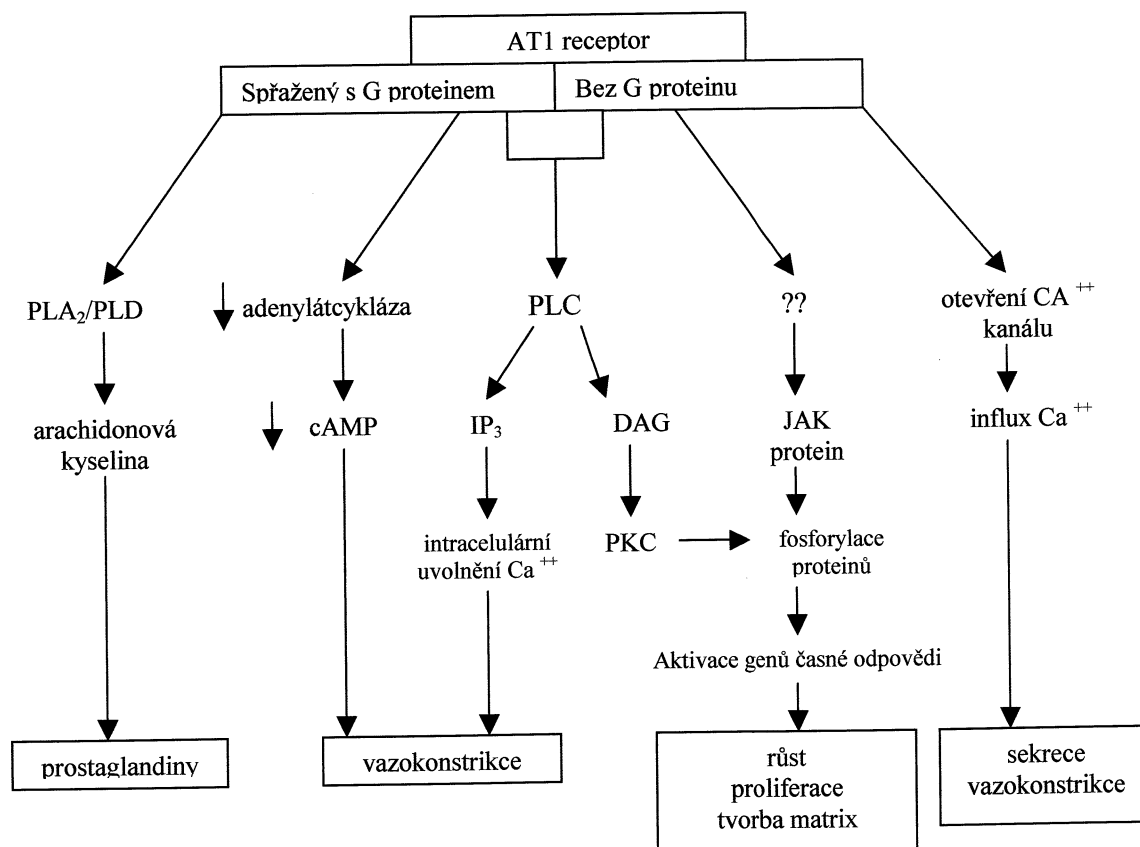
Některé experimentální studie s izolovanými perfundovanými ledvinami prokázaly i nehemodynamické účinky angiotensinu II, které mají přímý vliv na permeabilitu glomerulární membrány. Receptory pro angiotensin II se nacházejí na povrchu podocytů, které tvoří součást glomerulární membrány a jsou vybavené komplexním cytoskeletem. Provedené experimentální modely ukazují, že angiotensin II může přímým účinkem alterovat selektivní permeabilitu tím, že zprostředkovává kontrakci cytoskeletu podocyty. Štěrbiny v membráně se zvětšují a umožňují větší únik proteinů do močového pólu nefronu (4).

Angiotensin II současně moduluje růst renálních buněk, což může přispívat k tubulointersticiálnímu poškození. V buňkách proximálních tubulů, které byly vystaveny působení angiotensinu II, se prokázala zvýšená exprese genů časně odpovědi (c-fos a Egr-1), jejichž aktivace předchází buněčné proliferaci (4).

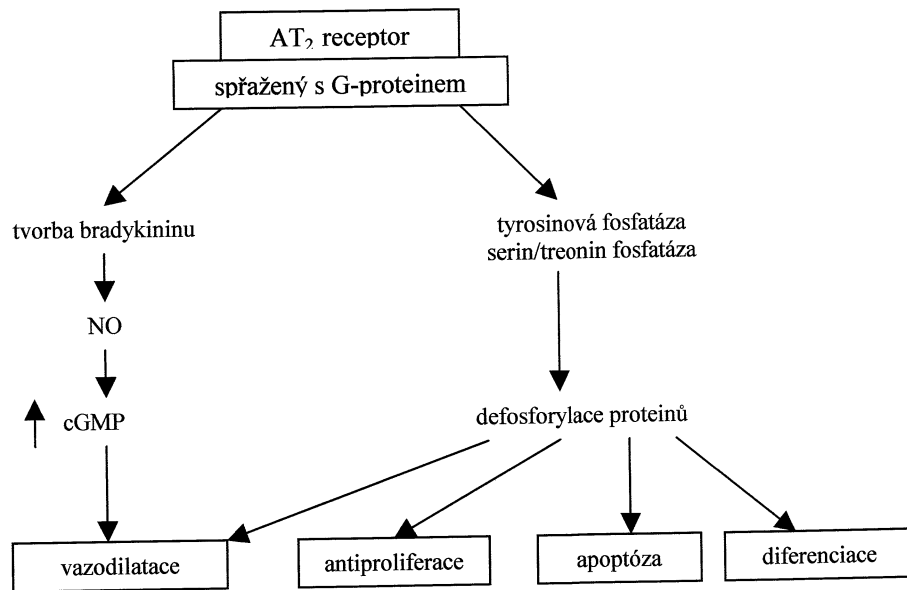
Angiotensin II stimuluje tvorbu aktivátoru inhibitoru plasminogenu PAI-1. Akumulace extracelulární matrix se zvyšuje, protože je inhibováno odbourávání matrix metaloproteinázami. Ty ke své funkci vyžadují konverzi na aktivní formu pomocí plasminu, jehož produkce je nedostatečná následkem zvýšené produkce PAI-1. Stimulací aktivovaných makrofágů a fagocytózy zvyšuje angiotensin II zánětlivou komponentu, která opět přispívá k progresi chronického renálního poškození. Angiotensin II zvyšuje expresi některých genů a stimuluje sekreci chemotaktických a vazokonstrikčních působků (4).

Při experimentech na zvířatech způsobily opakované aplikace angiotensinu II intersticiální fibrózu a vedly ke tvorbě deposit kolagenu typu IV. Tento proces poukazuje na morfogenický efekt angiotensinu II na tubulointersticiální strukturu.

Angiotensinové receptory AT1 a AT2 byli identifikovány v aferentních a i eferentních arteriolách glomerulů, mesangiálních buňkách a proximálních tubulech. AT1 receptory regulují vazokonstrikci a reabsorpci sodíku a vody, podporují růst a proliferaci buněk a ukládání kolagenové matrix. U AT2 receptorů, jejichž funkce není zatím úplně objasněna, se zdá, že vyrovnávají působení AT1 receptorů. Zvyšují syntézu bradykininu, oxidu dusnatého (NO) a cyklického guanosin monofosfátu (cGMP). Tím působí vasodilataci, podporují buněčnou diferenciaci, antiproliferaci a apoptózu (5).



Obr. č. 1: AT1 receptor existuje ve dvou formách --- spřažený s G proteinem a bez G proteinu. Aktivací různých intracelulární mechanismů dochází ke konečným účinkům angiotensinu II. PLA₂ - fosfolipáza A₂, PLC - fosfolipáza C, IP₃ - inositol trifosfát, DAG - diacylglycerol, PKC - proteinkináza C, JAK - intracelulární kináza. (5)



Obr. č. 2: AT₂ receptor existuje pouze ve formě spřažené s G proteinem. Konečné účinky vazodilatace, antiproliferace, apoptóza a diferenciace, jsou v protikladu proti působení přes AT₁ receptory. NO – oxid dusnatý, cGMP – cyklický guanosinmonofosfát (5).

3.2.3.2 Způsoby vzniku angiotensinu II

Nejnovější studie dokládají skutečnost, že angiotensin II může vzniknout dvěma různými cestami – klasickou a alternativní. Klinický výstup tohoto zjištění musí být teprve vyhodnocen.

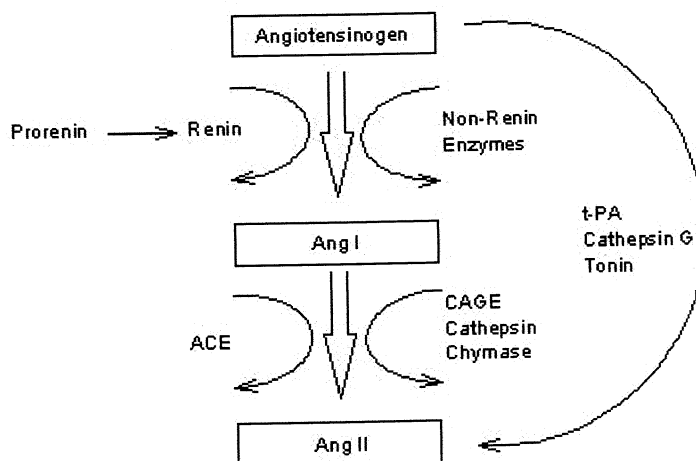
Klasická cesta tvorby angiotensinu II.

Enzymatická kaskáda začíná u angiotensinogenu, který je kontinuálně uvolňován do cirkulace z jater. Angiotensinogen je štěpen reninem na angiotensin I. Renin je produkován buňkami juxtaglomerulárního aparátu a uvolňován při poklesu tlaku, cirkulujícího volumu nebo při elektrolytových dysbalancích. Cirkulující Ang I je dále pak štěpen na konečný angiotensin II prostřednictvím angiotensin konvertujícího enzymu (ACE), který je produkován endotelovými buňkami plicních cév. Cirkulující angiotensin II pak udržuje systémový tlak, objem a elektrolytovou homeostázu (5).

Alternativní cesta tvorby angiotensinu II.

Nedávno byly identifikovány cesty aktivace angiotensinu I na angiotensin II nezávislé na reninu. Tento proces je katalyzován chymázou, CAGE (chymostatin-sensitive angiotensin-

generating enzym) a katepsinem G. Angiotensin II může být tvořen přímo z angiotensinogenu pomocí tkáňového plasminogenového aktivátoru (t-PA), katepsinu G nebo toninu.



Obr. č.3: Způsoby tvorby Ang II – klasická a alternativní cesta. Angiotensinogen se nachází v mesangiálních a tubulárních buňkách, renin v juxtaglomerulárním aparátu, ACE (angiotensin konvertující enzym) a chymázy v buňkách endotelu (5).

3.2.3.3 Medikamentózní ovlivnění renin-angiotensinového systému

Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACEi) se ukázaly ze skupiny antihypertenziv jako nejefektivnější v účincích na zpomalení progresu diabetického poškození ledvin i ostatních nefropatií. U diabetických nefropatií snižují proteinurii, zpomalují přechod mikroalbuminurie do manifestní proteinurie a snižují rychlost poklesu glomerulární filtrace. K účinkům AT1 blokátorů nemáme ještě dostatek klinických studií, ale zatím se zdá být jejich působení stejně efektivní.

Použití ACEi neomezujeme pouze na osoby s vyjádřenou renální hypertenzí, ale zahajujeme léčbu i u pacientů s hraniční hypertenzí. Terapie spočívá v podávání subantihypertenzních dávek ACEi u normotenzních nemocných s incipientní diabetickou nefropatií a mikroalbuminurií. Tento postup se zavádí i v léčbě pacientů s nediabetickým glomerulárním onemocněním (2).

V přímé závislosti na velikosti intraglomerulárního tlaku se mění též míra proteinurie. Tu řadíme k významným rizikovým faktorům progresu onemocnění. Její míra se dá terapeuticky ovlivnit nasazením ACEi. Dochází k dilataci především eferentní arterioly, následuje zlepšení odtoku krve z glomerulů a snížení intraglomerulárního tlaku nezávisle na systémovém tlaku. Antiproteinurický efekt je nejsilnější u pacientů, kteří zároveň snížili příjem soli a jsou léčeni diuretiky. Relativní objemová deplece navozená diuretiky má za následek zvýšení závislosti glomerulární mikrocirkulace na angiotensinu II. Většina ostatních skupin antihypertenziv nemá ekvivalentní vliv na proteinurii jako ACEi. Podobný efekt vykazuje ACEi jak u diabetických tak i nediabetických nefropatií, zatímco ostatní antihypertenziva jsou podstatně efektivnější u diabetiků.

3.2.3.3.1 Terapie inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACEi)

Před zahájením léčby ACE inhibitory je vhodné posoudit úroveň glomerulární filtrace a elektrolytovou rovnováhu vyšetřením sérové hladiny kreatininu a elektrolytů. Doporučuje se přerušit léčbu diuretiky a vysadit kalium šetřící diuretika a suplementaci kalia. U chronických nefropatií začínáme podávat nízké úvodní dávky a následně je postupně zvyšujeme za stálých kontrol sérových hladin kreatininu a draslíku. Jejich účinek potencujeme sníženým přívodem soli, diuretiky (ne kalium šetřícími) a kombinací s blokátory kalciových kanálů. Při výskytu nežádoucích účinků se mohou ACE inhibitory nahradit AT1 blokátory (2).

ACEi jsou všeobecně dobře snášeny. Nejčastějším nežádoucím účinkem je suchý dráždivý kašel, který se během dlouhodobé léčby objevuje až u 15% pacientů. Řídkou, ale závažnou komplikací je objevení se angioedému vznikajícího v prvních 48 hodinách po podání první dávky. Za tyto účinky je zodpovědná zvýšená hladina bradykininu. Po první dávce může také dojít k hypotenzi, která je způsobená rychlou vazodilatací u osob s aktivovaným renin-angiotensinovým systémem (dehydratace po diureticích). Může se objevit zhoršení renálních funkcí, které je většinou přechodné, v ojedinělých případech až vznik akutního renálního selhání. Dále se mohou vyskytnout gastrointestinální potíže (nausea, zvracení, průjem), kožní a slizniční komplikace (exantémy, pruritus) nebo závratě, únavnost a slabost (2). Mezi absolutní kontraindikace patří gravidita, významná aortální stenóza nebo hypertrofická obstrukční kardiomyopatie, významné stenózy obou renálních tepen nebo jedné tepny u solitární ledviny a angineurotický edém v anamnéze. Relativní

kontraindikace jsou chronická plicní onemocnění, nedostatečná antikoncepce u žen v produktivním věku (2).

3.2.3.3.2 Terapie blokátory receptorů AT1 angiotensinového systému (AT1 blokátory)

Údaje o účinnosti AT1 blokátorů při ochraně proti progresi chronického renálního selhání se zatím v experimentech na zvířatech jeví protichůdně. Některé studie zjistily, že AT1 blokátory jsou stejně efektivní jako ACE inhibitory, a dokonce že kombinace obou může být účinnější než použití každého zvlášť (3).

Jiné zprávy uvádějí, že angiotensinové blokátory mají menší antiproteinurické účinky než ACE inhibitory. Tento rozdíl je pravděpodobně způsoben kininázami, které přispívají k dilataci eferentní arterioly, a tím k žádoucí redukci intraglomerulárního tlaku. Angiotensin konvertující enzym (ACE) je také kinináza a její hladina stoupá po podání ACEi. Naproti tomu některé klinické studie ukazují, že AT1 blokátory jsou stejně efektivní v redukci proteinurie jako ACEi. Existují hypotézy, které teoreticky vysvětlují výhody použití AT1 blokátorů ve srovnání s použitím ACEi. Studie, které by přímo porovnávali ACEi a AT1 blokátory, ještě nebyly provedeny (3).

3.2.4 Role proteinurie v progresi chronického onemocnění ledvin

Proteinurie je dalším závažným rizikovým faktorem progresu onemocnění. Signalizuje poškození integrity glomerulární membrány, kdy dochází k abnormálnímu průchodu proteinů přes kapilární membránu a následnému vzniku glomerulosklerózy. Experimentálně bylo prokázáno, že snížení proteinurie dietním nebo farmakologickým přístupem vedlo ke zpomalení rozvoje experimentální glomerulosklerózy.

3.2.4.1 Mechanismus působení proteinurie

Transudace plasmatických proteinů do endoteliálního a subendoteliálního prostoru může iniciovat vznik glomerulární hyalinózy, která v konečné fázi vede k uzavření glomerulární kapiláry. K patogenezi glomerulosklerózy přispívá též zvýšený průchod makromolekul do mesangia glomerulů. Možné mechanismy poškození zahrnují jak mesangiální toxicitu, tak

tubulární přetížení a hyperplasii včetně toxického působení některých filtrovaných sloučenin jako jsou transferin/železo nebo mastné kyseliny vázané na albumin (1).

Zvýšený příjem proteinů proximálními buňkami tubulů mechanismem reabsorbce se zdá být spojen s aktivací lyzozomálních enzymů, což vede k poškození tubulárních buněk. Důkazy vyvozené z experimentálních tkáňových kultur naznačují, že expozice tubulárních buněk vysokým koncentracím albuminu stimuluje jejich proliferaci (1).

Proteinové přetížení tubulárních buněk způsobuje také zvýšenou produkci zánětlivých mediátorů, jako jsou endotelin-1, monocyte chemoatraktant protein-1 (MCP-1), chemotaktických cytokinů pro monocyty a paměťové T-buňky. Uvolnění chemokinů, cytokinů a růstových faktorů je zprostředkováno aktivací nukleárního faktoru NF- κ B, který reguluje transkripci těchto prozánětlivých působků. Dochází ke spuštění procesu intersticiálního zánětu, který je předchůdcem intersticiální fibrózy (3).

Významnou roli v intersticiálním poškození ledvin hraje také komplement. Proteiny komplementu jsou filtrovány přes glomerulární membránu. Deposita C3 a C5b-9 komplementu se nacházejí v buňkách proximálních tubulů. Aktivace komplementu v tubulárních buňkách je asociována s alterací cytoskeletu, produkcí volných kyslíkových radikálů a syntézou prozánětlivých mediátorů (3).

Aktivace množství molekul, jako jsou např. cytokiny, růstové faktory a vasoaktivní substance, má za následek abnormální akumulaci extracelulární matrix – kolagenu, fibronektinu a dalších komponent, které jsou zodpovědné za intersticiální fibrózu. Prozánětlivé mediátory podporují lokální akumulaci makrofágů a lymfocytů, které pak stimulují transformaci intersticiálních buněk v myofibroblasty. Epiteliální buňky proximálních tubulů interagují s intersticiálními fibroblasty a podporují fibrogenesi v důsledku uvolnění profibrogeních molekul.

Z existujících experimentálních důkazů a množství náznaků z klinických pozorování vyplývá, že proteinurie je zodpovědná za intersticiální zánět. Následná fibróza pak přispívá ke ztrátě renálních funkcí (1).

3.2.4.2 Proteinurie a tubulointersticiální poškození ledvin

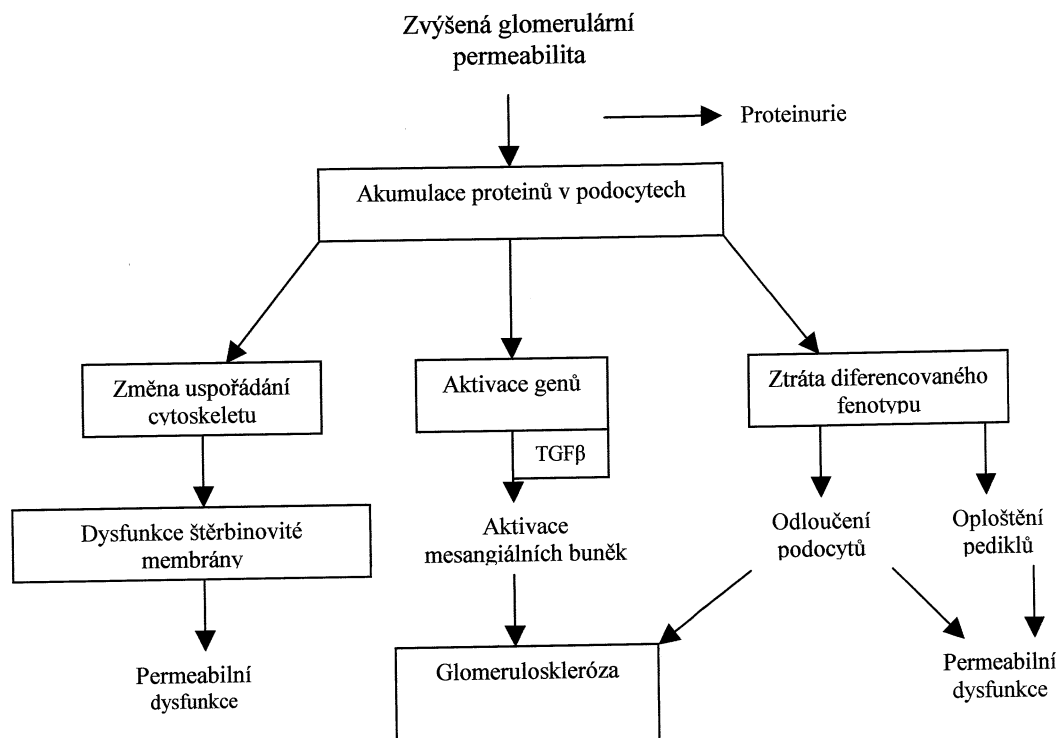
Mechanismy, které se účastní tubulointersticiálního poškození, nejsou ještě zcela objasněny. Zdá se, že k tubulární dysfunkci vede proteinurie. Proteinová nálož proximálních buněk se zvyšuje, a tím stimuluje syntézu prozánětlivých cytokinů. K tubulointersticiálnímu poškození může přispívat i precipitace kalcium fosfátu, metabolická acidóza a oxidativní stres (1).

Všechny formy chronického onemocnění ledvin jsou doprovázeny značným tubulointersticiálním poškozením v podobě dilatace tubulů a intersticiální fibrózy, i když původní příčinou byla glomerulopatie. Mimoto se intersticiální poškození zdá být lepším prediktorem dlouhodobé prognózy poklesu glomerulární filtrace u téměř všech chronických progresivních onemocnění než závažnost glomerulárního poškození. Je pravděpodobné, že tubulointersticiální onemocnění způsobuje tubulární atrofii a/nebo obstrukci, která časem vede ke ztrátě nefronů.

3.2.4.3 Proteinurie a její vliv na funkci podocytů

Výsledky posledních studií podporují možnost, že excesivní proteinová nálož podocytů může být zásadním faktorem způsobujícím jejich progresivní poškození. Na experimentálních modelech u krys se projevilo poškození podocytů, které prokazovaly známky intracelulárně uložených plasmatických proteinů, zvýšenou expresí desminu. Výsledky dále prokázaly, že na podocytech došlo ke snížení exprese synaptopodinu, který je indikátorem diferencovaných buněk. Rovněž expozice kultury podocytů albuminu indukovala ztrátu synaptopodinu a uvolňování TGF β 1, který je hlavním podnětem pro produkci extracelulární matrix.

Následující schéma znázorňuje vliv proteinurie na funkci podocytů v průběhu chronického onemocnění ledvin:



Obr. č. 4: Schematické znázornění působení proteinové nálože na dysfunkci podocytů v průběhu chronického onemocnění ledvin (4).

3.2.4.4 Dietní omezení příjmu bílkovin jako doporučené režimové opatření

U pacientů s progresivním chronickým renálním selháním je důležité zvážit, zda restrikce příjmu proteinů v dietě nepovede ke vzniku malnutrice. Studie zaměřené na výživu pacientů s chronickou renální insuficiencí ukazují, že příjem proteinů může být bezpečně snížen na dávku 0,6 g/kg za den, popřípadě až na 0,3 g/kg na den, jestliže je pacient suplementován směsí keto-aminokyselin. Vedlejším přínosem této diety je rovněž snížení příjmu fosfátů. V průběhu diety je nutné zachovat adekvátní kalorický příjem a alespoň 60% přijímaných proteinů musí mít vysokou biologickou hodnotu, aby se předešlo negativní bilanci dusíku. Je předpoklad, že rostlinné proteiny a vaječné bílky jsou bezpečnějšími zdroji proteinů než živočišné proteiny, protože nezvyšují tolik glomerulární filtraci (3). Mírná proteinová restrikce je většinou dobře tolerována.

Bezpečnost nízké proteinové diety zkoumala tzv. MDRD studie (Modification of Diet in Renal Disease). Pacienti byli randomizovaně rozděleni do tří skupin podle glomerulární filtrace na ty, kteří dodržovali tzv. obvyklou proteinovou dietu (1,3 g/kg za den), nízkou

proteinovou dietu (0,58 g/kg za den) a velmi nízko proteinovou dietu (0,3g/kg za den + suplementace ketoaminokyselinami). Během dvou let sledování nebyl nízký příjem proteinů spojen s vyšší mortalitou, ani vyšším počtem hospitalizací nebo malnutricí. Nicméně snížený příjem proteinů byl doprovázen nižším energetickým příjmem a signifikantním, i když malým poklesem sérových hladin transferinu, poklesem hmotnosti, snížením procenta tělesného tuku a objemu svalové hmoty (3).

Přestože proteinová restrikce může být bezpečná po dobu dvou až tří let, je třeba pacienty na nízko proteinové dietě pečlivě monitorovat. I když bylo dosaženo uspokojivé compliance pacientů, prokázal se pouze malý prospěch z omezení příjmu proteinů.

Ani další studie přesvědčivě neprokázali benefit restrikce proteinů. U některých mohl být problém v tom, že např. glomerulární filtrace byla hodnocena jen nepřímo pomocí kreatininové clearance, nebo nebyla dosažena dostatečná compliance pacientů (3). Redukce dietního příjmu proteinů však byla přínosná na všech zvířecích modelech. Protektivní efekt proteinové restrikce na glomerulární jizvení je nejspíše multifaktoriální mechanismus. Uplatňují se změny renální trofiky a hemodynamiky, glomerulární permeability a prostup makromolekul přes membránu (1).

3.2.5 Význam endotelinu v progresi chronických onemocnění ledvin

Endotelin je silný periferní vasokonstriktor. V ledvinách má prozánětlivé a profibrogení účinky. Tvorbu endotelinu stimuluje vystavení proximálních tubulárních buněk vysokým koncentracím albuminu, který účinkuje zprostředkovaně přes aktivaci nukleárního faktoru κ B. Endotelin působí také profibrogeně. Aktivuje chemotaxi fibroblastů, stimuluje jejich proliferaci a syntézu extracelulární matrix. Jeho zvýšená produkce se negativně podílí na progresi chronického onemocnění ledvin.

V experimentu na krysách s progresivní nefropatií významně snížilo podávání kombinace ACE inhibitoru s antagonistou receptoru endotelinu A proteinurii a plasmatickou koncentraci kreatininu v porovnání s terapií pouze jedním preparátem. Klinické studie na pacientech nebyly dosud provedeny (4).

3.2.6 Oxidativní stres a jeho podíl na progresi chronických onemocnění ledvin

Oxidativní stres je charakterizován zvýšenou produkcí reaktivních kyslíkových radikálů v buňkách tubulů, které se účastní další progresi onemocnění. Jedním z rysů kompenzatorních změn tubulů je zvýšená reabsorbce sodíku doprovázená zvýšenou spotřebou kyslíku buňkami. Zvýšená reabsorbce Na^+ a aktivace Na^+/H^+ pumpy vede nejen k vylučování protonů, a tím ke zvýšení intracelulárního pH, ale také ke zvýšení tvorby a užití ATP. Tento mechanismus má s největší pravděpodobností za následek excesivní tvorbu volných kyslíkových radikálů, které působí peroxidací a ničí tkáňové lipidy.

Výsledky posledních studií spojují hypertrofii proximálních tubulů s tvorbou reaktivních kyslíkových radikálů ROS (reactive oxygen species) a následným tubulárním poškozením. Angiotensin II je považován za jednoho z hlavních mediátorů vzniku hypertrofie tubulů, buď přímo nebo nepřímo přes TGF- β 1 nebo působením ROS anebo produkcí oxidu dusnatého (NO). Interakce mezi kyslíkovými radikály a NO vede ke vzniku cytotoxického peroxynitritu (ONOO⁻). Ukázalo se také, že ROS hrají důležitou roli v tubulointersticiálním zánětu a fibróze. Tvorba kyslíkových radikálů aktivuje transkripci nukleárního faktoru κB s následnou syntézou množství prozánětlivých adhezivních buněčných molekul, cytokinů a chemokinů. Kromě svého cytotoxického a prozánětlivého účinku je pravděpodobné, že reaktivní kyslíkové radikály působí i přímo fibrogeně (1).

3.2.7 Hyperlipidemie

Hyperlipidemie se běžně vyskytuje u pacientů s chronickým renálním onemocněním, nejvýrazněji je zastoupena u pacientů s nefrotickým syndromem. Kromě toho, že urychluje rozvoj systémové aterosklerózy, některé experimentální studie poukazují na možnost, že mj. podporuje progresi onemocnění ledvin. Hlavní důkazy, které podporují tuto hypotézu, jsou pozorování prováděná v experimentálních studiích na zvířatech. Prokázalo se, že zvýšená cholesterolová nálož má za následek progresi glomerulárního poškození, a naopak léčba hypolipidemiky, např. lovastatinem zpomaluje rychlost poškození (3).

3.2.7.1 Mechanismus působení lipidů

Mechanismy zodpovědné za působení lipidů nejsou ještě zcela objasněny. Experimentálně se zjistilo, že hyperlipidemie aktivuje mesangiální buňky, které exprimují na povrchu LDL receptory. To vede ke stimulaci jejich proliferace a ke zvýšené produkci chemotaktického faktoru makrofágů, fibronektinu (komponenta extracelulární matrix) a reaktivních kyslíkových radikálů. Každá z těchto změn může mít za následek progresi glomerulárního poškození (1). Využitelnost těchto závěrů v klinické praxi není zatím dokázána.

3.2.7.2 Terapie hyperlipidemie

Přídavný efekt ve formě snížení hladiny lipidů v séru můžeme dosáhnout pomocí terapie ACE inhibitory. Jejich nasazení vede ke snížení proteinurie, následně ke snížení hladiny lipidů v séru za současného snížení rizika systémové aterosklerózy a pravděpodobně i zpomalení rychlosti progresu chronického onemocnění ledvin. Předběžná pozorování naznačují, že snížení proteinurie může být spojeno se s redukcí celkového a LDL cholesterolu a lipoproteinu a až o 10-15%.

Zatím neexistují spolehlivé důkazy pro to, že korekce hyperlipidemie v průběhu chronického onemocnění ledvin zlepšuje renální funkce (1). Nicméně terapie statiny snižuje riziko výskytu kardiovaskulárních komplikací, které je u pacientů s chronickou renální insuficiencí vyšší.

4. Metabolická acidóza jako doprovodný jev chronického onemocnění ledvin

4.1 Mechanismus vzniku metabolické acidózy

Ledviny se mj. významně podílejí na udržování acidobazické rovnováhy organismu. Kyselá nálož je vylučována jednak jako titrabilní acidita a jednak ve formě amoniaku. Se zvyšujícím počtem nefunkčních nefronů u chronicky nemocných se adaptivně zvyšuje tvorba a exkrece amoniaku. Při poklesu glomerulární filtrace k 40-50 ml/min, se celková

exkrece amoniaku začíná snižovat. Nicméně vylučování amoniaku vztažené na celkovou glomerulární filtraci je zvýšené. Tento fakt poukazuje na to, že porucha vylučování amoniaku vzniká spíše v důsledku málo funkčních nefronů než jejich špatnou funkcí (3).

V rozvoji metabolické acidózy hraje svou roli i snížená exkrece titrabilní acidity (hlavně ve formě fosfátů). K dalšímu poklesu exkrece fosfátů přispívá jak restrikce příjmu fosfátů, tak léčba fosfátovými vazáči s cílem zabránit rozvoji hyperfosfatemie.

S nástupem renálního selhání se u pacientů hladina bikarbonátu stabilizuje mezi 12 – 20 meq/l. Anion gap se obvykle zvyšuje, protože dochází k retenci anionů jako jsou fosfáty, sulfáty a uráty. Malé množství pacientů však vykazuje normální hladiny bikarbonátů i anion gap. Příčina není doposud zcela objasněna. Je ale pravděpodobné, že se zde podílí snížený příjem proteinů (klesá tvorba kyselin i fosfátů) a/nebo zvýšený příjem ovoce (citrát je rychle metabolizován na bikarbonát) (3).

4.2 Důvody pro nasazení terapie

U asymptomatických dospělých pacientů s mírnou acidózou se terapie metabolické acidózy většinou nezahajovala. Jednou z příčin byla obava z expanze volumu a rozvoje hypertenze v důsledku zvýšené nálože sodíku při terapii bikarbonátem sodným. Zvýšení pH u hypokalcemických pacientů (běžná komplikace pacientů s CHRS) by mohlo způsobit tetanii. Jedinou výjimkou byli děti, u kterých acidóza působí poruchu růstu (3).

Nicméně se zdá, že pochybnosti o bezpečnosti léčby jsou přeceněné. Existují tři hlavní důvody, proč je léčba acidózy žádoucí:

- Při metabolické acidóze kostní tkáň pufruje nadbytek vodíkových iontů uvolňováním fosfátů a kalcia. Kalcium uvolněné z kostí se ztrácí převážně stolicí. Prevence těchto změn by mohla minimalizovat negativní bilanci kalcia a oddálit rozvoj osteopenie a hyperparatyreoidismu (tzv. renální osteodystrofie).
- Uremická acidóza zvyšuje rozpad kosterního svalstva a snižuje syntézu albuminu, což vede k atrofii a slabosti svalstva. Tento katabolický stav může být zprostředkován vzniklou acidózou. Roli hraje zvýšené uvolňování kortisolu a snížené uvolňování insulin-like růstového faktoru (IGF-I). Tyto procesy vedou ke

svalové slabosti. Stupeň úbytku svalové hmoty bývá zhoršen ještě zavedením nízko proteinové diety. Tyto změny by mohly být zvráceny terapií acidózy.

- Adaptivní zvýšení tvorby amoniaku vede v experimentu k lokální aktivaci komplementu a následnému tubulointersticiálnímu poškození. Zatím však nebyly provedeny žádné klinické studie, které by zhodnotily význam alkalizace na zpomalení úbytku renální funkce (3).

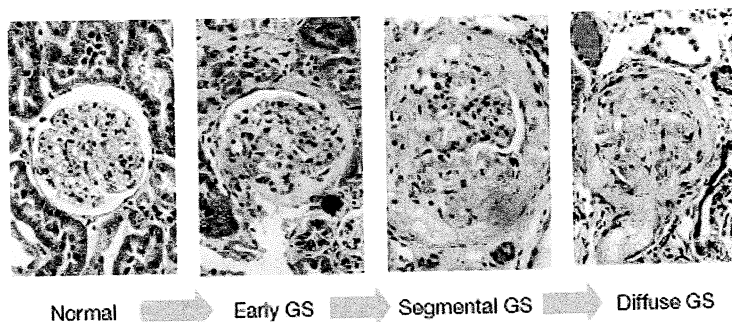
Alkalizující terapie může být přínosem u dětí, kde acidóza způsobuje zpomalení růstu, a také u pacientů s hyperkalemií, kde alkalizace může podpořit přestup kalia do buněk.

4.3. Terapie metabolické acidózy

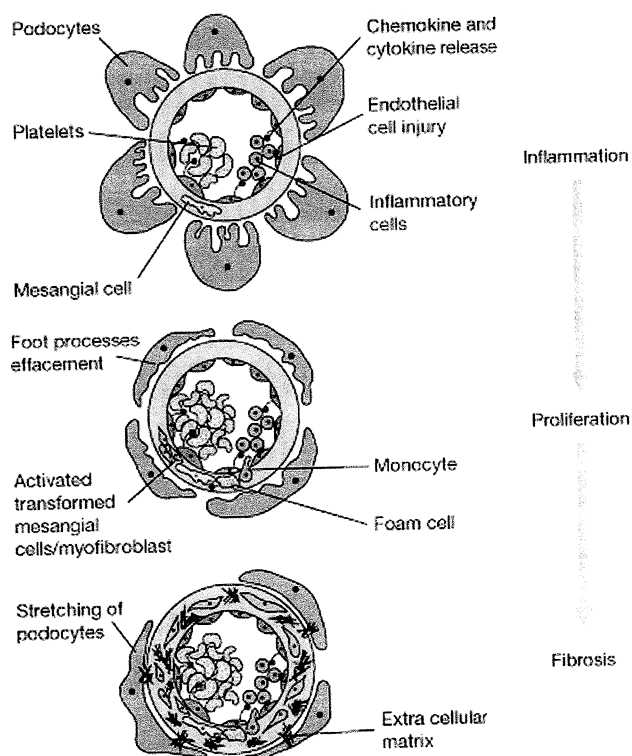
Studie, které by spolehlivě určily přínos terapie acidózy, ještě nebyly provedeny. Nicméně dosavadní pozorování ukazují v její prospěch. Koncentrace plasmatického bikarbonátu by měla být udržována na 22 meq/l. Lékem volby je bikarbonát sodný. Použití citrátu sodného jako další terapeutické možnosti je kontraindikováno u pacientů, kteří se léčí antacidy obsahujícími hliník. Ta se používají v prevenci hyperfosfatemie. Citrát sodný podporuje intestinální absorpci hliníku, proto by mohlo dojít k intoxikaci (3).

5. Souhrn mechanismů vedoucích k nevratnému poškození ledvin

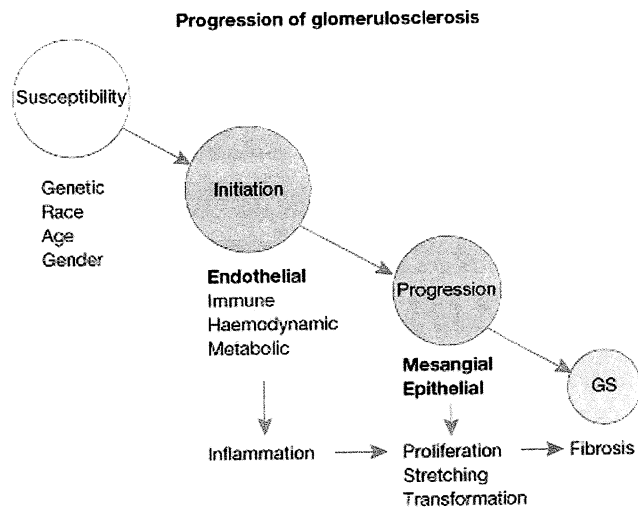
K progresi glomerulosklerózy a tubulointersticiálního poškození dochází stejnými mechanismy. Prvotní inzult vede k aktivaci glomerulárních/tubulárních buněk a k uvolnění chemokinů a cytokinů, které přitahují buňky zánětu, a tím indukují rozvoj fibrózy. Toto iniciační stadium zánětu vede k interakci infiltrujících a rezidentních buněk jednak přes kontakty buňka-buňka, jednak uvolněním množství mediátorů, jako jsou např. vazoaktivní peptidy, cytokiny, růstové hormony a volné kyslíkové radikály. Následuje proliferativní fáze charakterizována aktivací a proliferací mesangiálních buněk a fibroblastů. Současně dochází k dediferenciaci tubulárních buněk a jejich účasti na fibroplastickém procesu a produkci extracelulární matrix. Finální fibrotická fáze je způsobená nerovnováhou mezi syntézou a degradací extracelulární matrix. Následuje již nezvratné poškození ledvin. Tento proces znázorňují následující schémata.



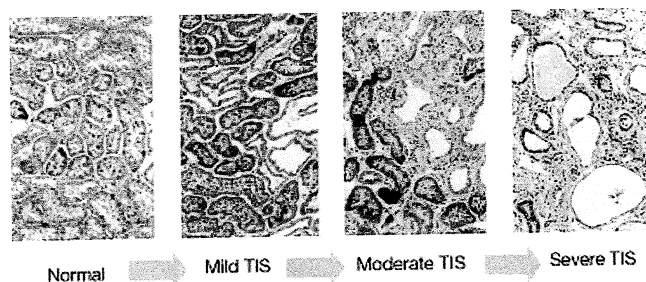
Obr. č.5: Histologický obraz glomerulosklerozy (1).



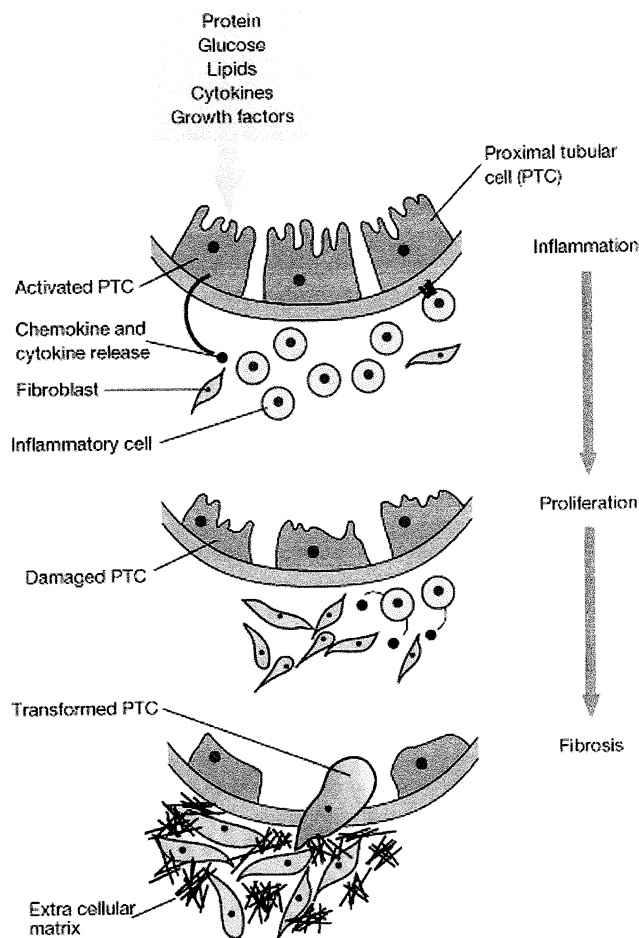
Obr. č. 6: Schematické znázornění stadií vzniku glomerulosklerózy. (platelets-destičky, inflammatory cell- buňky zánětu, endothelial cell injury-poškození buněk endotelu, chemokine and cytokiny release-uvolnění chemokinů a cytokiny, foot processes affacement-oploštění výběžků podocytů, foam cell-pěnovité buňky, activated transformed mesangial cells-aktivované transformované mesangiální buňky, inflammation-zánět, proliferation-proliferace) (1).



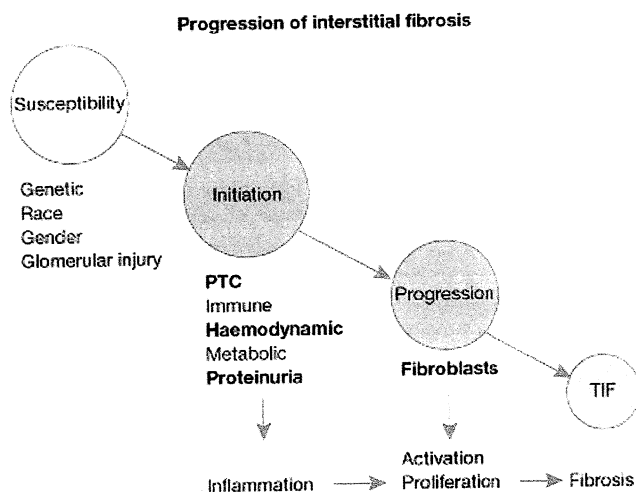
Obr. č.7: Grafické znázornění stádií vzniku glomerulosklerózy. Vnímavost (susceptibility) organismu je dána některými neovlivnitelnými faktory – genetické předpoklady, rasa, věk a pohlaví. Po vzplanutí (initiation) onemocnění vedou imunologické, hemodynamické a metabolické procesy k endoteliální dysfunkci a zánětu. Na progresi mají vliv změny mesangiálních a endoteliálních buněk- jejich proliferace a transformace. Výsledkem je fibróza (1).



Obr. č. 8: Histologický obraz tubulointerstiální fibrózy (1).

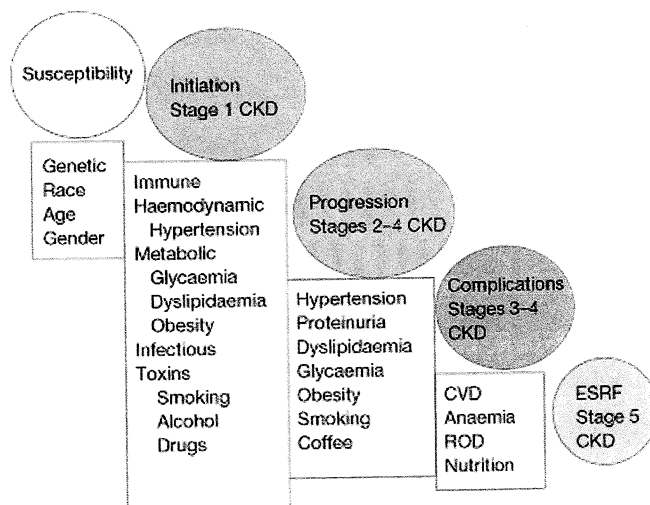


Obr.č.9: Schematické znázornění vzniku intersticiální fibrózy. PTC-proximal tubular cell-buňky proximálních tubulů, growth factors-růstové faktory, activated PTC-aktivované PTC, damaged PTC-poškozené PTC, transformed PTC-transformované PTC, inflammatory cell-buňky zánětu, inflammation-zánět, proliferation-proliferace (1).



Obr. č.10: Grafické znázornění stadií vzniku intersticiální fibrózy. Vnímavost (susceptibility) organismu je závislá na genetických předpokladech, rase, pohlaví a glomerulárním poškození. Po vzplanutí (initiation)

onemocnění vedou imunologické procesy, hemodynamické a metabolické změny a proteinurie ke vzniku zánětu a poškození proximálních buněk tubulů (PTC). K progresi onemocnění přispívá aktivace a proliferace fibroblastů. Konečným stadiem je tubulointersticiální fibróza (TIF). (1)



Obr.č. 11: Schematické znázornění stadií chronického onemocnění ledvin. Faktory vnímavosti určují predispozici ke vzniku určitých nefropatií. Patří mezi ně genetické předpoklady, rasa, věk a pohlaví. Na vzplanutí onemocnění se podílejí imunologické pochody, hemodynamické změny-hypertenze-, metabolické faktory-glykémie, dyslipidemie, obezita, infekce a toxické působení kouření, alkoholu a drog. Na progresi onemocnění se podílí hypertenze, proteinurie, dyslipidemie, glykémie, obezita, kouření a káva. Mezi komplikace chronických onemocnění ledvin patří anemie, renální osteodystrofie, kardiovaskulární onemocnění a následky dietních opatření.

6. Soubor doporučení k prevenci progresu chronického selhání ledvin

Zpomalení rychlosti progresu chronického onemocnění ledvin lze dosáhnout především potlačením aktivity základního onemocnění. To je možné docílit jen u části onemocnění ledvin, např. imunosupresivní léčbou chronických glomerulonefritid, kompenzací diabetu melitu a hypertenze. U jiných onemocnění však může patologický proces působit dlouhodobě (polycystické ledviny) bez možnosti terapeutického zásahu. V obou případech, i když došlo k zániku určitého kritického objemu tkáně ledvin (více než 50% nefronů), je možné zpomalit či zastavit úbytek funkce reziduálních nefronů ovlivněním faktorů, které již s aktivitou primárního onemocnění nesouvisí.

6.1 Doporučení americké nefrologické společnosti National Kidney Foundation

Americká nefrologická společnost National Kidney Foundation doporučuje při chronickém onemocnění ledvin zavést následující opatření:

1. Preventivní prohlídky zaměřit na vyhledávání pacientů s hypertenzí. Nasadit účinnou léčbu hypertenze a sledovat její úspěšnost. Screeningovým vyšetřením moče zachytit u pacientů počínající onemocnění ledvin.
2. Doporučit pacientům s progresivním chronickým onemocněním ledvin, aby se vyhnuli vysoce proteinové dietě s cílem redukovat míru proteinurie. Při nasazení dietní restriktce příjmu bílkovin (0,6 g/kg/den) je nutné postupovat obezřetně kvůli riziku vzniku malnutrice.
3. Léčit hypertenzi ACEi anebo AT1 blokátory. U pacientů s hypertenzí a proteinurií docílit snížení příjmu soli (4-6g NaCl/den).
4. Doporučit pacientům snížit příjem nasycených tuků a kontrolovat hypercholesterolemii pomocí statinů.
5. Včas zahájit léčbu komplikací jako jsou anemie, metabolická acidóza, hypokalcemie, hyperfosfatemie a s tím související renální osteodystrofie.
6. Vyhybat se potenciálním nefrotoxinům jako jsou např. nefrotoxická antibiotika nebo intravenózní radiodiagnostické látky
7. Pacientům s chronickým onemocněním ledvin se doporučuje přestat kouřit (1).

6.2 Obecná doporučení k prevenci progresu chronického onemocnění ledvin

Pro zpomalení progresu chronického onemocnění ledvin je důležité zahájit konzervativní léčebné postupy již v časném stadiu snížení renálních funkcí v době, kdy hladina sérového kreatininu dosáhne hodnoty kolem 150 $\mu\text{mol/l}$. Mezi konzervativní postupy řadíme medikamentózní léčbu a režimová opatření – především dietní (viz předchozí kapitola).

Včasné zahájení účinné terapie má své pozitivní důsledky jak pro pacienta, tak pro zdravotnický systém.

U pacientů s chronickou renální insuficiencí se doporučuje intenzivní léčba hypertenze s cílovou hodnotou krevního tlaku do 130/80 mmHg. K léčbě hypertenze se používají především inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a blokátory receptorů pro angiotenzin II zejména proto, že jsou jedinou skupinou farmak, která snižují hodnoty intraglomerulárního tlaku. Mechanismus účinku je způsoben vazodilatací eferentní arterioly. Sekundárně dochází i ke snížení intenzity proteinurie.

Z režimových opatření se doporučuje snížení příjmu soli, redukce hmotnosti u obézních pacientů a zařazení přiměřené pravidelné pohybové aktivity do života.

U diabetických pacientů věnujeme zvýšenou pozornost hyperglykémii, kterou je nutno kontrolovat do té míry, aby cílová hodnota glykovaného hemoglobinu A1C nepřesáhla 7 % z celkového hemoglobinu.

Je prokázán také pozitivní vliv podávání nízkobílkovinných diet na intenzitu proteinurie. Složení diety z hlediska kvalitativního může významně snížit i přítomnou hyperlipidémii (zvýšené zastoupení nasycených mastných kyselin a esenciálních mastných kyselin), a tím ovlivnit nepříznivý účinek aktivních lipoproteinových partikulí při progresi chronické renální insuficience. Nepřímo je ovlivněna i tvorba prostaglandinů, které se podílí na zánětlivém procesu. Nízkobílkovinná dieta významně snižuje i příjem fosfátů, a tím příznivě reguluje hyperfosfatémii. Snižuje se kalcio-fosfátový produkt a v důsledku i produkce parathormonu.

U pacientů s chronickým onemocněním ledvin s hyperlipidémií jsou ke snížení rizika rozvoje závažných kardiovaskulárních komplikací lékem volby statiny.

Z uvedeného vyplývá, že lékař i pacient má k dispozici dostatečnou škálu opatření, které mohou pomoci zpomalit progresi chronického onemocnění ledvin. Při volbě těchto opatření záleží jednak na erudovanosti lékaře, a jednak na ochotě pacienta podrobit se doporučeným režimovým opatřením.

7. Sociální a ekonomické dopady chronického onemocnění ledvin

Chronické selhání ledvin je významným zdravotním problémem dnešního světa. V roce 2003 vyžadovalo léčbu metodami náhrady funkce ledvin přibližně 1,1 mil. lidí z celosvětové populace. Během minulého desetiletí narůstal počet pacientů potřebujících dialýzu přibližně o 7% ročně. Počet pacientů závislých na dialýze se podle spolehlivých odhadů během následujících 10 let přibližně zdvojnásobí. Celkové náklady na poskytnutí léčby jednou z metod náhrady funkce ledvin (dialýza, transplantace ledvin) přesáhnou podle odhadů v následujících deseti letech přes jeden trilion dolarů (4).

Incidence a prevalence onemocnění ledvin neustále stoupá v závislosti na rostoucím průměrném věku obyvatelstva a v souvislosti s dokonalejšími metodami léčby hypertenze a diabetu melitu. Mnozí pacienti, kteří by dříve zemřeli na tato primární onemocnění, se dnes díky účinné lékařské péči dožívají vyššího věku, kdy se k těmto onemocněním přidávají i jejich komplikace, např. onemocnění ledvin.

Dialýza a transplantace ledvin jsou zatím jediné možnosti léčby konečného stadia selhání funkce ledvin. Chronické selhání ledvin a léčba dialýzou závažným způsobem zasahují do života jednotlivce v jeho celé integritě – ovlivněna je oblast biologická, psychologická i sociální. Kvalita života je výrazně zhoršena. Pacient musí několikrát týdně docházet do dialyzačního centra na několik hodin, musí dodržovat dietní omezení a především omezení příjmu tekutin. Dále je vystaven vyššímu riziku infekčních onemocnění a celkově vyšší morbiditě plynoucí z podstaty onemocnění a podstaty dialýzy.

Transplantace ledvin je limitována nedostatkem orgánů. Pacienti musí brát celoživotně imunosupresivní léčbu. Hrozí jim odmítnutí štěpu, selhání funkce transplantátu a v neposlední řadě zvýšené riziko infekcí.

Transplantace ledvin a dialýza patří mezi drahé léčebné metody, a přispívají tak k nárůstu celkových nákladů na zdravotnictví. Náklady na léčbu rostou také v souvislosti se zvýšeným výskytem kardiovaskulárních onemocnění a infekčních komplikací dialyzovaných, které vyžadují hospitalizaci.

Rostoucí náklady ve zdravotnictví se týkají pouze vyspělých zemí v USA a Evropě, kde je dialýza volně dostupná pro všechny, co ji potřebují. To se však v žádném případě netýká rozvojových zemí, kde lidé stále umírají na uremii, a nedá se předpokládat, že by se tato situace mohla v nejbližších letech změnit.

8. Závěr

Jak se tedy vyrovnat s tímto celosvětovým problémem?

Naši pozornost je třeba zaměřit především na možnosti prevence progresu chronických onemocnění ledvin. Musíme aktivně vyhledávat nemocné, začít léčit co nejdříve s využitím nejnovějších poznatků vědy, a nečekat až na terminální selhání ledvin. Od 80. let se udělal velký pokrok v odhalení mechanismů vedoucích k postupné progresi chronických onemocnění ledvin. Tím dostáváme možnost cíleně terapeuticky zasáhnout již v počátcích onemocnění. Dlouhodobé konzervativní léčení nemocných ve fázi chronické renální insuficience nejenom zlepšuje přežívání dialyzovaných nemocných, ale v řadě případů dialyzační léčbu oddálí. Nemocní jsou dlouhodobě ve stabilizovaném stavu, mohou vést aktivní život včetně zapojení do pracovního procesu a náklady na jejich léčení jsou až desetkrát nižší, než je tomu při léčbě některou z metod náhrady funkce ledvin. (7)

Literatura:

(1) Davison Alex M., Cameron J. Stewart, Grunfeld Jean Pierre, Ponticelli Claudio, Ritz Eberhard, Winearls Christopher G., van Ypersele Charles: Oxford Textbook of Clinical Nephrology, Volume 3, 2005, pp 1648-1675

(2) Monhart Václav, prof. MUDr.: Ledviny a hypertenze a ledviny, Astra Pharmaceuticals, Vydání 1., 1999, str. 33

(3) Rose Burton D: Antihypertensive therapy and progression of renal failure I-II
Antihypertensive therapy and progression of renal failure:
Experimental studies
Mechanism of glomerular hyperfiltration in diabetes mellitus
Secondary factors and progression of renal failure
Protein restriction and progression of renal failure
Treatment of metabolic acidosis in chronic renal failure

UpTo Date, Vol. 12 No.2004

www.uptodate.com

(4) Shieppati Arrigo, Remuzzi Giuseppe: The future of renoprotection: Frustration and promises, Kidney International, Vol.64, 2003, pp 1947-1955

(5) Siragy Helmy M.: AT1 and AT2 Receptors in the Kidney: Role in Disease and Treatment, American Journal of Kidney Diseases, Vol. 36, 2000, pp S4-S9 (Suppl 1)

(6) Snively S. Catherine, MD, Gutierrez, MD: Chronické onemocnění ledvin: prevence progrese a léčba nejčastějších komplikací, Medicína po promoci, Číslo 2, 2005, str. 26

(7) Teplan Vladimír, doc. MUDr. CSc.: Konzervativní léčení chronické renální insuficience, Aktuality v nefrologii, Ročník 7, Číslo 4, 2001

(8) Tesař Vladimír, Prof. MUDr. DrSc.: Ledviny, Všeobecná zdravotní pojišťovna ČR, Číslo 17 odb. edice, 2002