

Léčba chronického onemocnění ledvin (současné poznatky a postupy)

Turner JM, Bauer C, Abramowitz K, et al. Treatment of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012;81:351–362.

Cílem léčby chronického onemocnění ledvin (CKD) je zpomalit progresi chronického onemocnění a upravit metabolické poruchy nemocného související se snižující se funkcí ledvin. Symptomy chronické progresy se vyvíjejí postupně, dlouho latentně, proto léčba CKD probíhá na základě laboratorních výsledků u dosud asymptomatických pacientů. Vzhledem k časté pozdní diagnostice není vždy možné přijmout všechna dostupná preventivní opatření v dostatečném předstihu. Např. při zjištění hypertenze a diabetu 2. typu můžeme prognózu ovlivnit dietou, kontrolou tělesné hmotnosti a cvičením. Pokud jsou renální onemocnění již jednou zachycena, nemocní by měli být dlouhodobě sledováni, i když zůstávají dosud zcela asymptomaticti. Metabolicky obtížnější je situace u nemocných se zánětlivými a autoimunitními procesy vyžadujícími speciální léčebné postupy. V progresi ledvinných chorob hrají významnou roli i kardiovaskulární onemocnění (CVD), která se sama o sobě mohou na vzniku CKD podílet či přítomné onemocnění dále urychlit. Proto všichni nemocní s CVD by měli být preventivně vyšetřeni z hlediska možnosti rozvoje CKD.

Při již přítomné rozvinuté formě CKD je třeba věnovat pozornost iniciálnímu zařazení nemocného dle úrovně glomerulární filtrace, sérové koncentrace kreatininu a přítomné proteinurie. I když konzervativní léčba chronických ledvinných onemocnění není dosud vždy plně úspěšná a onemocnění u některých pacientů dále progreduje, je obtížné předikovat výsledek léčby na samém začátku. Proto by měla být léčba zahájena a dlouhodobě kontrolována v plném rozsahu dle compliance nemocných.

V současné době jsou známy následující léčebné postupy, které mohou ovlivnit rychlost progresy onemocnění:

1 Systém renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Inhibitory ACE byly prvními léčivými potvrzujícími příznivý vliv jejich podávání při CKD. Jasně důkazy přinesly experimentální studie, jakož i řada klinických projektů. Pozornost byla věnována zvláště diabetické nefropatii, kdy podávání blokátorů systému RAAS ovlivnilo proteinurii. U nemocných s mikroalbuminurií byla popsána reverze progresy renální insuficience. Průkazně byla snížena i makroalbuminurie. Pozitivní vliv spojený se snížením proteinurie s ohledem na současné zpomalení progresy renální insuficience však není zcela jasný u nemocných s CKD bez diabetu (především u geneticky podmíněných onemocnění, jako jsou polycystické ledviny či Alportův syndrom). Mechanismus účinku inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II (ARB) spočívá jak v hemodynamicko-antihypertenzním účinku, tak zřejmě i v účinku protizánětlivém a antifibrotickém. Přes aditivní účinek z hlediska proteinurie nebyl dosud jednoznačně potvrzen ani současně aditivní pozitivní účinek inhibitorů ACE a ABR na progresi onemocnění (studie COOPERATE, ONTARGET apod.).

2 Systémový krevní tlak

Je nepochybné, že úprava hypertenze na cílový krevní tlak nižší než 130/80 mm Hg představuje významný pokrok v ovlivnění

nepříznivých orgánových účinků hypertenze. Současně je také ovlivněna proteinurie. V souladu se studií ACCORD u diabetiků 2. typu však snížení hraničního TK ze 140 mm Hg na 120 mm Hg neprokázalo žádný pozitivní vliv na zpomalení progresy GFR, byla však ovlivněna proteinurie či mikroalbuminurie. Současně s výše uvedenými antihypertenzivy je vhodné doplnit medikaci o diuretika a pro často přítomné ICHS i o beta-blokátory, blokátory kalciového kanálu a centrální sympatikolytika.

3 Kontrola glykémie u diabetiků

Bylo prokázáno (studie ACCORD a ADVANCE), že dobrá kompenzace glykémie včetně dlouhodobě stabilní hodnoty glykovaného hemoglobinu je spojena se snížením mikroalbuminurie či proteinurie a u řady nemocných i s dlouhodobější stabilizací glomerulární filtrace. Současně jsou příznivě ovlivněny i další projevy diabetické makro- a mikroangiopatie.

4 Metabolické poruchy spojené s CKD

4.1 Acidobazická rovnováha

Metabolická acidóza spojená s progresí CKD souvisí se sníženou renální amoniogenezí, i když samotné vylučování amoniaku jednotlivými reziduálními nefrony je zvýšeno. Data z experimentálních modelů napovídají, že zvýšená exkrece amoniaku reziduálními nefrony vede k intersticiálnímu poškození aktivací složek komplementu. Dalším faktorem je snížená koncentrace bikarbonátu. V experimentálních studiích, kde koncentrace bikarbonátu v séru byla významně snížena, vedla jeho následná substituce ke snížení rychlosti progresy ledvinného onemocnění (hodnoty úpravy bikarbonátu ze 14 mmol/l na 24 mmol/l však nejsou běžné v populaci standardně léčených nefrologických pacientů s úpravou diety). Bikarbonát může také významně ovlivnit sekreci endotelinu, event. i aldosteronu podílejících se na progresi CKD. Z hlediska klinické praxe se doporučuje substituce bikarbonátu *per os* při jeho poklesu v séru pod 22 mmol/l. Pozitivní účinek byl popsán i v dvouleté nekontrolované studii při podání citrátu sodného *per os*.

4.2 Fosfáty, vitamin D, PTH

Recentní nálezy potvrzují, že fibroblastický růstový faktor-23 je úzce spojen s ovlivněním metabolismu fosfátu u nemocných s CKD. Při poklesu GF jeho hodnota stoupá a ovlivňuje fosfaturii. Hyperfosfatémie je velmi časnou známkou počínající dekompenzace chronické renální insuficience a jejího přechodu do uremického stavu. Proto časně ovlivnění hyperfosfatémie sníženým příjmem fosfátu v dietě a podání fosfátových vazačů patří k základním léčebným postupům ovlivňujícím metabolické důsledky CKD včetně kostní choroby. Deficit aktivní formy vitamínu D (1,25-dihydrocholecalciferolu) souvisí s poruchou hydroxylace vitamínu v poloze 1. Aktivní formu vitamínu D je proto nutno u nemocných s CKD časně substituovat. Nedávno byl ve studii VITAL prokázán účinek syntetického analogu vitamínu D parikalcitolu na proteinurii u diabetické nefropatie. Lze tedy předpokládat vliv tohoto analogu vitamínu na systém RAAS.

K projevům dekompenzované chronické renální insuficience patří také sekundární hyperparathyreóza, základním léčebným opatřením je pak její časně ovlivnění podáváním vitamínu D

a snížení hyperfosfatémie. Zvýšená hodnota PTH nepochybně ovlivňuje vedle kostního metabolismu i kardiovaskulární mortalitu. Nově užívané podávání kalcimimetik významně zlepšuje prognózu nemocných s HPT.

5 Kyselina močová

Epidemiologické studie prokazují častou asociaci mezi hyperurikémií a CVD. Etiologie nebyla jednoznačně objasněna. Také progres CKD je spojena s hyperurikémií, která však je ve většině případů sekundární, nicméně její ovlivnění allopurinolem stabilizuje hyperurikémií a zabrání depozici urátových krystalů v ledvině tubulointersticiu i cévní stěně.

6 Renální anémie

Chronické onemocnění ledvin je spojeno se sníženou produkcí erythropoetinu. Jeho podání formou rekombinovaného lidského erythropoetinu vede k úpravě krevního obrazu. Na základě studie TREAT však bylo prokázáno, že u rizikových nemocných (CKD, diabetes mellitus, CVD) byla zvýšená hodnota hemoglobinu > 130 g/l spojena s vyšším výskytem cévních mozkových příhod. Je tedy zřejmé, že úprava krevního obrazu by měla být spojena s cílovým hemoglobinem v rozmezí 100–120 g/l.

7 Dietní opatření

Úprava příjmů proteinů je spojena s příznivým ovlivněním metabolismu bílkovin, fosfátů, metabolické acidózy a kyseliny močové. Bylo dále prokázáno, že redukovaný příjem proteinů ovlivňuje renální hemodynamiku, snižuje glomerulární hyperfiltraci a redukuje cytokiny indukovanou fibrózu. Významně též ovlivňuje proteinurii. Je tedy zřejmé, že kombinací hemodynamického a metabolického účinku může významně zasáhnout i do rychlosti progresu ledvinového onemocnění a jeho orgánových komplikací.

8 Hypolipidemika

Chronické onemocnění ledvin je často spojeno s hyperlipidémií. Hypotézu hyperlipidemické nefrotoxicity zveřejnil Moorhead již v roce 1992. Teprve rozvoj moderních hypolipidemik, především statinů, umožnil cílený zásah v léčbě převážně sekundární hyperlipidémie u chorob ledvin. Navíc bylo prokázáno, že statiny také ovlivňují oxidované LDL a tím snižují prozánětlivé a profibrotické riziko. Lze proto dovozovat (studie SHARP), že cílené podání statinů ovlivňuje dlouhodobě jak renální, tak kardiovaskulární riziko těchto nemocných.

9 Nové léčebné postupy

9.1 Pirfenidon

Pirfenidon je syntetická molekula s antifibrotickým účinkem. Ačkoli přesný mechanismus účinku nebyl dosud objasněn, je zřejmé, že pirfenidon ovlivňuje metabolickou dráhu TGFβ. Mesangióvní buňky při podání pirfenidonu snižují produkci TGFβ spolu se sníženým účinkem reaktivních kyslíkových radikálů. Dochází k výrazně redukované expanzi mesangióvní matrix nezávislé na změnách proteinurie či glykémie. Antifibrotický účinek pirfenidonu byl prokázán také u dalších nerenálních fibrotických procesů zahrnujících cirhózu, plicní fibrózu a sklerosis multiplex.

9.2 Bardoxolon

Bardoxolon methyl je první látkou z nové skupiny antioxidantů ovlivňujících zánět. Působí na nukleární factor – erytroid 2 related

factor 23, transkripční faktor ovlivňující přes 250 cytoprotektivních proteinů. Výsledný účinek je inhibice imunitně zprostředkovaného zánětu v tkáni. Klinické studie jsou nyní ve stadiu IIb, zatím s pozitivním vlivem na diabetickou nefropatii. Bardoxolon lze podávat současně s blokátory RAAS a diuretiky. Určitou nevýhodou jsou relativně časté nežádoucí účinky, jako jsou svalové křeče, nevolnost, hypomagnesémie a snížená chuť k jídlu.

9.3 Antagonisté endotelinu 1

Endoteliny jsou skupiny peptidů se silným vazokonstrikčním účinkem. Jde především o endotelin-1 (ET-1), který se predominantně vyskytuje v lidské ledvině a široce ovlivňuje renální cévní systém. ET-1 se tak podílí na řadě mechanismů ovlivňujících renální poškození dlouhodobou hypoxickou vazokonstrikcí, glomerulární hypertenzi se zvýšenou proteinurií a intersticiální fibrózou. V současné době jsou k dispozici dva přípravky ze skupiny antagonistů ET-1, a sice *avosentan* a *atrasentan*. Po jejich perorálních podání významně klesla proteinurie, avšak ovlivnění dlouhodobé prognózy vyžaduje delší sledování. K nežádoucím účinkům patří periferní edémy, které vznikly u nemocných při vyšší dávce léku.

9.4 Inhibitory produktů zvýšené glykace

Produkty zvýšené glykace (AGE) se nepochybně podílejí na poškození buněk ledvinových tkání i cév, zvláště u nemocných vyšších věkových skupin. Léky ovlivňující jejich metabolismus a jejich depozici jsou zatím ve stadiu klinických studií. Mezi první z nich patří *aminoguanidin* k ovlivnění diabetické nefropatie a dále *pyridoxamin*. I když výsledky krátkodobých studií jsou spojeny s poklesem proteinurie, definitivní zhodnocení lze učinit až po dlouhodobém sledování.

Účinnost veškeré léčby u nemocných s CKD je spojena s jejich dlouhodobým sledováním a kontinuální úpravou medikace. Přináší však pozitivní výsledek nejenom z hlediska ovlivnění životního stylu nemocných (konzervativní léčbě vs. dialýza), ale i nesporný ekonomický prospěch (srovnání ceny dialýzy a konzervativní léčby).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Léčebné ovlivnění progresu renálního onemocnění závisí na poznání mechanismů vedoucích k jejímu vzniku a dalšímu rozvoji.

Na základě řady klinických a experimentálních studií lze doložit, že progresi renálních onemocnění významně ovlivňují především změny tubulointersticiální. Histologicky je proces intersticiální fibrózy charakterizován hromaděním lymfocytů a monocytů/makrofágů v intersticiu. Tyto buňky mohou uvolňovat cytokiny, růstové faktory a proteolytické enzymy, a tím zahajovat proces jizvení intersticia. Další významný faktor, který může stimulovat intersticiální fibrózu, je pravděpodobně zvýšená tvorba amoniaku v reziduálních nefronech. Aktivace tohoto procesu je součástí adaptace reziduálních nefronů a pomáhá udržovat acidobazickou rovnováhu při sníženém počtu fungujících nefronů. Dle některých nálezů zvýšená tvorba amoniaku v reziduálních nefronech může indukovat alternativní aktivaci komplementu a depozice komplexu C5b-9 peritubulárně vede k hromaděním zánětlivých buněk a jizvení. V experimentu byl prokázán příznivý účinek podávání NaHCO₃, zřejmě v důsledku tlumení tvorby amoniaku. Dle některých nálezů se může na intersticiální fibróze podílet i iont železa, který je uvolněn v tubulární moči z transferrinu a který katalyzuje tvorbu volných kyslíkových radikálů. Ne-

příznivým účinkem se může projevit i velká proteinurie spojená se zvýšenou tubulární resorpcí bílkovin. V důsledku progresivní intersticiální fibrózy dochází ke zmenšení objemu peritubulárních (postglomerulárních) kapilár, což může dále nepříznivě ovlivnit glomerulární hemodynamiku. V experimentálních studiích bylo možno prokázat nepříznivý vliv zvýšené nálože fosfátů a jejich tubulární resorpce v reziduálních nefronech. Kalcifikace v intersticiu koreluje se sérovou koncentrací fosfátů. K zajištění zvýšené exkreční schopnosti tubulárního aparátu reziduálních nefronů se zvyšují i aktivity enzymů (např. v případě amoniaku enzymů zodpovědných za deaminaci a deamidaci, tj. fosfát-dependentní glutaminázy a dehydrogenázy). Další mechanismus zodpovědný za zvýšenou exkreci amoniaku je i snížená zpětná resorpce ve sběrných kanálcích. Titrovatelná acidita v jednotlivém nefronu stoupá především díky poklesu reabsorpce fosfátů v proximálním a distálním tubulu. Tento mechanismus je zprostředkován i zvýšenou hladinou parathormonu a je odrazem sníženého natrio-fosfátového kotransportu v lumenálním kartáčovém lemu. Současně dochází i k dalším metabolickým změnám v nefronu. Klesá zpětná resorpce některých aminokyselin, především fenylalaninu, glutaminu, prolinu a citrulinu a také metabolizace ornitinu, taurinu, serinu, treoninu, alaninu, argininu, tyrosinu a lysinu. Při chronické renální insuficienci je výrazně snížena i zpětná resorpce glutaminu, což vede k tvorbě amoniaku i z jiných aminokyselin.

Mechanismus, jímž dochází ke zvýšení exprese některých cytokinů tubulárními buňkami po stimulaci proteinem, je postupně objasňován. Zvýšení koncentrace proteinu aktivuje transkripční faktor NF- κ B v buněčném jádře. Tento faktor je nezbytný k aktivaci genů pro zánětlivé cytokiny. Aktivita NF- κ B může být zrušena vazbou jeho inhibitoru – buněčného proteinu I κ B. Imunokompetentní buňky – monocyty, makrofágy a lymfocyty, aktivované přítomnými cytokiny – produkují některé růstové faktory, zvláště transformující růstový faktor β (TGF- β), destičkový růstový faktor (PDGF) a insulinu podobný růstový faktor (IGF). TGF- β se váže na specifické receptory fibroblastů v intersticiu a způsobuje jejich proliferaci a expresi komponent extracelulární matrix (fibronectin, laminin, IV. typ kolagenu). Tak dochází ke sklerotizaci intersticia. Některé růstové faktory jsou produkovány také tubulárními epitelovými buňkami, což přispívá k další stimulaci fibroblastů. Endotelin-1 má podobný účinek na fibroblasty v intersticiu stejně jako angiotensin II, který se uplatňuje stimulací receptoru AT₁.

Vedle nových zmíněných látek zaměřených na přímé ovlivnění některé složky progresu spojené s fibrotizací se pozornost v současné době obrací k již zavedeným známým a finančně dostupným léčebným postupům. Sem patří i renesance zájmu o modifikovanou dietoterapii především u seniorů s vysokým rizikem pro dlouhodobou dialyzační léčbu, ale také u pacientů s CKD připravovaných k preemptivní transplantaci (bez nutnosti dialyzační léčby).

Dlouhodobě příznivý účinek nízkobílkovinných diet se vysvětloval především hemodynamickými účinky: konstrikcí aferentní arterioly vedoucí ke snížení intraglomerulární hypertenze. Ukázalo se však, že nízkobílkovinná dieta má v experimentálních modelech příznivý účinek i v případech, kdy se intraglomerulární hypertenze nevyskytuje. Je zřejmé, že se zde účastní i řada nehemodynamických mechanismů, jako je pokles proteinurie, snížené vstřebávání cirkulujících makromolekul mesangiem, snížení tvorby reaktivních kyslíkových radikálů (ROS), zlepšení metabolické acidózy s následným poklesem amoniogeneze, snížení aktivity proteáz (což vede k normalizaci rovnováhy mezi syntézou a degradací

bílkovin), snížení exprese růstových faktorů, snížení hladin systémových hormonů včetně parathormonu a pokles obsahu Ca-P produktu v ledvině.

Při podávání nízkobílkovinných diet se snižuje konzumace kyslíku v ledvině a dochází ke snížení tubulárního metabolismu. Významně se snižuje i tvorba reaktivních kyslíkových radikálů (ROS). Jedním z mechanismů účinku může být snížení obsahu železa v tubulárních buňkách. Při proteinurii se v proximálních tubulech zvyšuje endocytóza transferinu. Po jeho následném uvolnění v buňkách ionty železa přispívají ke zvýšené tvorbě ROS se zvýšenou peroxidací lipidů a zvýšením koncentrace malonyldialdehydu a laktát dehydrogenázy v ledvinách a v plazmě. Při podávání nízkobílkovinných diet byl zjištěn pokles zvýšených koncentrací těchto látek. V experimentálních modelech glomerulosklerózy bylo ukázáno snížení proteolytické aktivity v glomerulech a proximálních tubulech. Důsledkem snížené aktivity proteáz je renální hypertrofie s akumulací buněčných proteinů a extracelulární matrix. Nízkoproteinová dieta pak má stimulační účinek na aktivitu metaloproteáz a kathepsinů v glomerulu a tubulárních buňkách. Předpokládá se, že mechanismus snížení aktivity proteáz v experimentálních modelech nefrosklerózy, stejně jako jejich zvýšení po podání nízkobílkovinných diet, je multifaktoriální. Pravděpodobně se uplatňuje efekt zvýšené koncentrace některých aminokyselin (leucin, fenylalanin, lysin), zvýšené vychytávání inhibitorů proteáz, zvýšená tvorba inhibitorů metaloproteáz, stejně jako změny v ionizovaném kalcium v cytosolu (který je důležitým determinantem aktivity proteáz), a změny v lysosomálním pH ovlivňujícím aktivitu kathepsinů a degradaci proteinů v lysosomech. Navíc, proteolýzu a degradaci bílkovin mohou částečně snižovat i různé růstové faktory (TGF- β , IGF-1, EDGF a angiotensin II).

Růstové faktory ovlivňují progresi ledvinových onemocnění stimulací proliferace a růstu glomerulárních a tubulárních buněk. Nízkobílkovinná dieta snižuje expresi TGF- β i PDGF v glomerulárních i tubulárních strukturách, což bylo spojeno se zlepšením histologického nálezu v ledvinách a zpomalením progresu onemocnění. Při podávání nízkobílkovinných diet se pozorovalo snížení plazmatické koncentrace IGF-1, EDGF a aktivity renin-angiotensinového systému v oběhu i ledvinách. Při podávání nízkobílkovinných diet se snižuje tvorba a hromadění řady cirkulujících uremických inhibitorů pocházejících z alimentárního přívodu bílkovin. Nízkobílkovinná dieta zlepšuje i inzulinovou senzitivitu a zvyšuje Na/K směnu v kartáčovém lemu, a dále i aktivitu Na/K-ATPázy v tubulárních buňkách a leukocytech.

Významně mohou přispět i ketoanalog esenciálních aminokyselin, která vedle přímého metabolického účinku v metabolismu proteinů, sacharidů a lipidů mohou dlouhodobě ovlivnit i tubulointersticiální fibrotizační procesy, ale příznivě i metabolismus svalové a tukové tkáně u pacientů s CKD.

Literatura

- Brunori G. Efficacy and safety of very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study. *Am J Kidney Dis* 2007;49:569–580.
- Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patients-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;129:244–252.
- Levin A, Djurdjev O, Beaulieu M, et al. Variability and risk factors for kidney disease progression and death following attainment of stage 4 CKD in a referred cohort. *Am J Kidney Dis* 2008;52:661–671.
- Teplan V. Keto/amino acids in the treatment of chronic kidney disease patients: 30 years experience in 3,000 patients. *Am J Nephrol* 2005;25(Suppl 1):8–10.